

Université de Sherbrooke

Effets d'une diète riche en glucides à indices glycémiques élevés, une diète riche en glucides à indices glycémiques bas, et une diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés sur la lipoprotéine lipase et la protéine de transfert du cholestérol estérifié dans le diabète de type 2

Par

Mireille Luc

Programme de Sciences cliniques

Faculté de médecine

Service d'endocrinologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine

en vue de l'obtention du grade de

maître ès sciences (M.Sc.)

Le 05 août 2005



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-17336-7

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-17336-7

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	i
TABLE DES ILLUSTRATIONS	iv
LISTE DES TABLEAUX	vi
LISTE DES SIGLES, ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES	viii
RÉSUMÉ.....	ix
INTRODUCTION	1
 LE DIABÈTE DE TYPE 2	 1
<i>ÉPIDÉMIOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2</i>	<i>1</i>
<i>COMPLICATIONS DU DIABÈTE DE TYPE 2</i>	<i>2</i>
<i>MORTALITÉ.....</i>	<i>4</i>
<i>CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES</i>	<i>5</i>
<i>PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2</i>	<i>6</i>
<i>TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2</i>	<i>9</i>
RECOMMANDATIONS DIÉTÉTIQUES DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2	11
<i>INDICES GLYCÉMIQUES.....</i>	<i>14</i>
<i>GRAS MONOINSATURÉS.....</i>	<i>21</i>

MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES	29
<i>PROTÉINE DE TRANSFERT DU CHOLESTÉROL ESTÉRIFIÉ (CETP)</i>	35
<i>LIPOPROTÉINE LIPASE (LPL)</i>	40
PROJET DE RECHERCHE	44
RATIONNELLE DE L'ÉTUDE.....	44
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	45
MÉTHODOLOGIE	46
CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	46
MÉTHODE DE RECRUTEMENT	48
PROCÉDURES	48
MESURE DE LA CETP.....	54
MESURE DE LA MASSE IMMUNORÉACTIVE DE LA LPL.....	55
ANALYSES STATISTIQUES	57
RÉSULTATS	59
CARACTÉRISTIQUES DES SUJETS.....	59
PARAMÈTRES GLUCIDIQUES	61
PARAMÈTRES LIPIDIQUES	66
ACTIVITÉ PLASMATIQUE DE LA CETP.....	70
MASSE IMMUNORÉACTIVE PLASMATIQUE DE LA LPL	71
CORRÉLATION ENTRE LA CETP ET LA LPL.....	72

DISCUSSION	74
RETOUR SUR LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.....	75
RÉSULTATS OBTENUS DANS LA PRÉSENTE ÉTUDE	77
<i>EFFETS DES DIÈTES SUR LES PARAMÈTRES GLUCIDIQUES</i>	77
<i>EFFETS DES DIÈTES SUR LES PARAMÈTRES LIPIDIQUES</i>	79
RÉCAPITULATIF ET INTÉGRATION DES EFFETS DES DIFFÉRENTES DIÈTES..	86
CORRÉLATION ENTRE LA CETP ET LA LPL	88
FORCES ET LIMITES.....	89
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	92
REMERCIEMENTS	94
BIBLIOGRAPHIE	96

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1. Complications macro et microvasculaires du diabète de type 2</i>	<i>3</i>
<i>Figure 2. Causes de décès chez les sujets diabétiques.....</i>	<i>4</i>
<i>Figure 3. Mécanismes menant à l'hyperglycémie dans le diabète de type 2</i>	<i>6</i>
<i>Figure 4. Effets cellulaires de l'insuline</i>	<i>8</i>
<i>Figure 5. Évolution typique du diabète de type 2.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 6. Réponse glycémique utilisée pour le calcul de l'indice glycémique.</i>	<i>14</i>
<i>Figure 7. Réponse insulinémique suivant l'ingestion d'aliments à indices glycémiques différents.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 8. Acides gras monoinsaturés, polyinsaturés et saturés.....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 9. Composition type d'une lipoprotéine de très basse densité (VLDL)</i>	<i>29</i>
<i>Figure 10. Voies exogène et endogène du métabolisme des lipoprotéines</i>	<i>32</i>
<i>Figure 11. Interactions de la protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP) avec les autres lipoprotéines circulantes</i>	<i>36</i>
<i>Figure 12. Activation de la lipoprotéine lipase.....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 13. Effet des diètes sur l'accroissement de l'aire sous la courbe du glucose pendant une hyperglycémie provoquée par voie orale de deux heures (75 g glucose).....</i>	<i>63</i>
<i>Figure 14. Effet des diètes sur la variation du C-HDL (%) depuis le début de la période de traitement.....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 15. Corrélation entre la CETP et la LPL au temps 0.....</i>	<i>75</i>
<i>Figure 16. Corrélation entre la CETP et la LPL à 12 mois.....</i>	<i>75</i>

Figure 17. Résumé de l'effet de la diète riche en glucides à indices glycémiques bas 88

Figure 18. Résumé de l'effet de la diète riche en acides gras monoinsaturés 89

LISTE DES TABLEAUX

<i>TABLEAU 1. ÉVOLUTION DES RECOMMANDATIONS DIÉTÉTIQUES POUR LE DIABÉTIQUE.....</i>	<i>11</i>
<i>TABLEAU 2. RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2</i>	<i>13</i>
<i>TABLEAU 3. EXEMPLES D'ALIMENTS AVEC DIFFÉRENTS INDICES GLYCÉMIQUES.....</i>	<i>16</i>
<i>TABLEAU 4. ÉTUDES ÉVALUANT L'EFFET DES INDICES GLYCÉMIQUES FAIBLES CHEZ DES SUJETS DIABÉTIQUES DE TYPE 2.....</i>	<i>18</i>
<i>TABLEAU 5. CARACTÉRISTIQUES DE CERTAINS ACIDES GRAS</i>	<i>23</i>
<i>TABLEAU 6. SOURCES DE GRAS MONOINSATURÉS</i>	<i>24</i>
<i>TABLEAU 7. ÉTUDES ÉVALUANT L'EFFET DES GRAS MONOINSATURÉS CHEZ LES PATIENTS AVEC DIABÈTE DE TYPE 2.....</i>	<i>26</i>
<i>TABLEAU 8. CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPALES LIPOPROTÉINES PLASMATIQUES.....</i>	<i>30</i>
<i>TABLEAU 9. CALENDRIER DES VISITES DE L'ÉTUDE</i>	<i>50</i>
<i>TABLEAU 10. CARACTÉRISTIQUES DES SUJETS.....</i>	<i>60</i>
<i>TABLEAU 11. MÉDICATION CONCOMITANTE.....</i>	<i>61</i>
<i>TABLEAU 12. EFFET DES DIÈTES SUR L'HÉMOGLOBINE A_{1c}</i>	<i>62</i>
<i>TABLEAU 13. EFFET DES DIÈTES SUR L'INSULINE À JEUN.....</i>	<i>64</i>
<i>TABLEAU 14. ACCROISSEMENT DE L'ARE SOUS LA COURBE DE L'INSULINE PENDANT L'HGPO 75 G.....</i>	<i>66</i>
<i>TABLEAU 15. EFFET DES DIÈTES SUR LE RATIO INSULINE/GLUCOSE PLASMATIQUE.....</i>	<i>67</i>
<i>TABLEAU 16. EFFET DES DIÈTES SUR LE CHOLESTÉROL TOTAL.....</i>	<i>68</i>
<i>TABLEAU 17. EFFET DES DIÈTES SUR LE CHOLESTÉROL-LDL</i>	<i>69</i>

<i>TABLEAU 18. EFFET DES DIÈTES SUR LE CHOLESTÉROL-HDL</i>	<i>70</i>
<i>TABLEAU 19. EFFET DES DIÈTES SUR LES TRIGLYCÉRIDES</i>	<i>72</i>
<i>TABLEAU 20. EFFET DES DIÈTES SUR L'ACTIVITÉ PLASMATIQUE DE LA CETP</i>	<i>73</i>
<i>TABLEAU 21. EFFET DES DIÈTES SUR LA MASSE IMMUNORÉACTIVE PLASMATIQUE DE LA LPL</i> <i>.....</i>	<i>74</i>

LISTE DES SIGLES, ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

ACAT	Acyl-CoA : cholesterol acyltranferase
CETP	Protéine de transfert du cholestérol estérifié (Cholesteryl ester transfer protein)
C	Cholestérol
CT	Cholestérol total
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
HbA _{1c}	Hémoglobine glycosylée
HDL	Lipoprotéine de haute densité (High density lipoprotein)
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
IDL	Lipoprotéine de densité intermédiaire (Intermediate density lipoprotein)
IMC	Indice de masse corporelle
KDa	KiloDalton
LDL	Lipoprotéine de basse densité (Low density lipoprotein)
LPL	Lipoprotéine lipase
TG	Triglycérides
VLDL	Lipoprotéine de très basse densité (Very low density lipoprotein)

RÉSUMÉ

Les effets d'une diète riche en glucides à indices glycémiques élevés, une diète riche en glucides à indices glycémiques bas, et une diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés sur la lipoprotéine lipase et la protéine de transfert du cholestérol estérifié dans le diabète de type 2

Par Mireille Luc

Programme de Sciences cliniques, Faculté de médecine

Service d'endocrinologie, Université de Sherbrooke

Le diabète de type 2 est un facteur de risque cardiovasculaire associé à une hypertriglycéridémie et à des concentrations plasmatiques faibles de cholestérol-HDL. Les niveaux plasmatiques des lipoprotéines sont contrôlés par différentes protéines de transfert et lipases telles que la protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP) et la lipoprotéine lipase (LPL). Plusieurs données pointent vers les possibles rôles de la CETP et de la LPL pour expliquer les anomalies du métabolisme des lipoprotéines dans le diabète de type 2. Les mécanismes qui permettent leur régulation ont été très peu explorés jusqu'à maintenant et les effets de différentes diètes sur leur régulation le sont encore moins. Les hypothèses du présent projet partent de la prémisse qu'une diète riche en glucides à indices glycémiques bas et qu'une diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés pourraient modifier

l'activité plasmatique de la CETP et la masse immunoréactive plasmatique de la LPL dans le diabète de type 2.

Le but du présent travail était donc de mieux comprendre l'influence d'une diète riche en glucides à indices glycémiques élevés, une diète riche en glucides à indices glycémiques bas, et une diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés sur l'activité plasmatique de la CETP et la masse immunoréactive de la LPL puisque ces deux protéines sont intimement liées au métabolisme des lipoprotéines plasmatiques, et donc au risque de développer des maladies cardiovasculaires.

Nos résultats ont permis de montrer que la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles ne modifiait pas le contrôle glycémique contrairement aux résultats publiés auparavant. Cette diète a cependant entraîné une augmentation de la concentration plasmatique des triglycérides et nous avons avancé l'hypothèse que ceci pourrait être lié à une diminution de leur clairance causée par la diminution de la masse immunoréactive de la LPL.

Nos résultats nous ont aussi montré que la diète faible en glucides et riche en acides gras monoinsaturés augmentait les concentrations plasmatiques du cholestérol-HDL comme l'avaient montré d'autres études antérieurement. Cette diète a augmenté significativement l'activité plasmatique de la CETP et a diminué significativement la masse immunoréactive plasmatique de la LPL qui serait possiblement un effet direct des gras monoinsaturés.

D'autres études métaboliques seront nécessaires pour approfondir les rôles de ces deux protéines dans le diabète de type 2 et l'impact de certaines diètes sur ces protéines. Les mécanismes par lesquels l'activité plasmatique de la CETP est augmentée par la diète riche en gras monoinsaturés sont en effet mal compris. Il en est de même pour la LPL qui a été montrée être réduite à la fois par la diète à indices glycémiques faibles et celle riche en acides gras monoinsaturés.

INTRODUCTION

LE DIABÈTE DE TYPE 2

ÉPIDÉMIOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 est un problème de santé de plus en plus répandu à travers le monde (MILLAR et YOUNG, 2003). Ne cessant d'augmenter, certains considèrent même cette affection comme une épidémie (CLARK, 1998). On s'attend qu'au cours des 15 prochaines années, le taux de croissance du nombre de personnes diabétiques au Canada augmentera plus rapidement que le taux de croissance générale de la population (OHINMAA *et al.*, 2004). En 2016, le nombre de personnes diabétiques au Canada pourrait atteindre 2,4 millions comparativement à 1,4 million en 2000 (OHINMAA *et al.*, 2004).

Les données les plus récentes du système national de surveillance du diabète montraient qu'en 1998-1999, la prévalence du diabète diagnostiqué par un médecin s'élevait à 4,8 % chez les Canadiens adultes âgés de 20 ans et plus ; ceci équivaut à environ 1 054 000 personnes (SANTÉ CANADA, 2002). De plus, la prévalence de diabète au Canada est trois fois plus élevée chez les sujets âgés de 65 ans et plus comparativement à des sujets de 35 à 64 ans [10,4% versus 3,2%] (SANTÉ CANADA, 1999). Le vieillissement de la population entraînera donc une

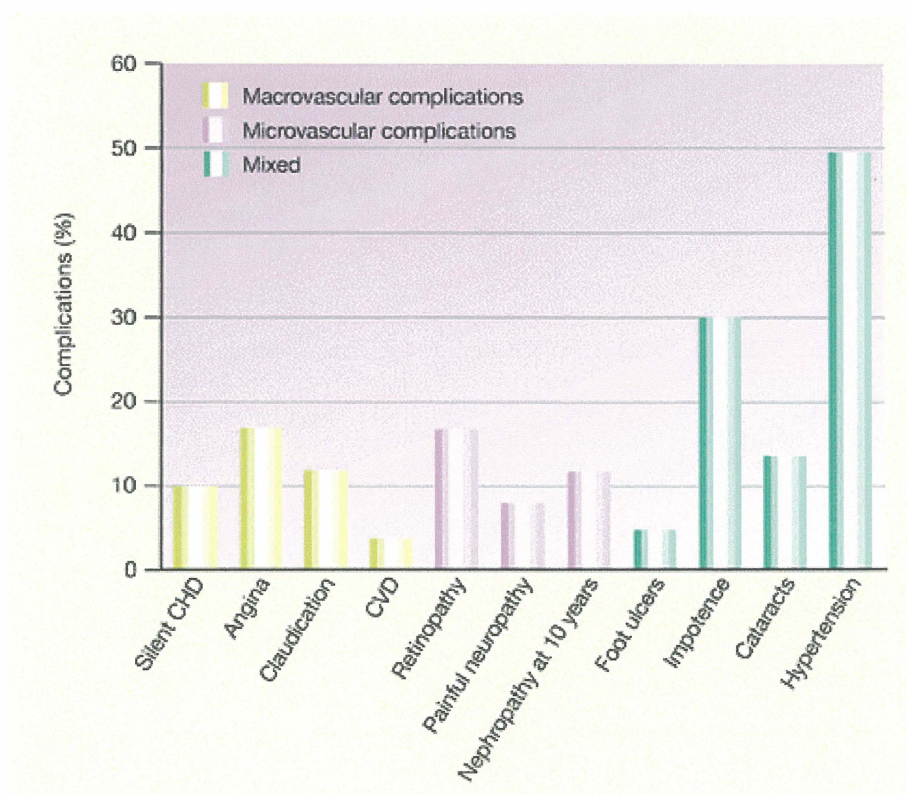
augmentation probable du nombre de personnes âgées atteintes de diabète de type 2, ce qui pourrait avoir un effet important sur le système de santé (SANTÉ CANADA, 2002).

COMPLICATIONS DU DIABÈTE DE TYPE 2

Les chiffres cités ci-haut deviennent alarmants lorsque l'on considère tous les problèmes de santé et complications à long terme que le diabète de type 2 peut entraîner (WILLIAMS et AIREY, 2002). Tel qu'illustré à la figure 1, les complications macro et microvasculaires incluent la rétinopathie, la néphropathie, la neuropathie et la vasculopathie athérosclérotique multiétagée (NATHAN, 1993).

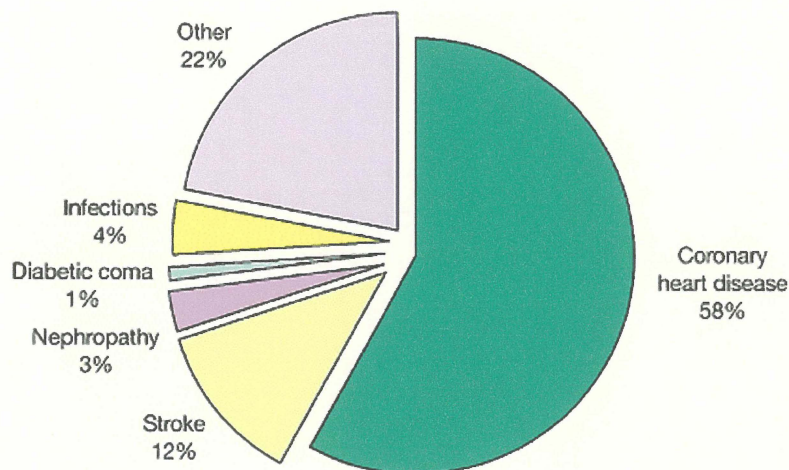
Un sujet diabétique a de deux à cinq fois plus de risques d'être atteint d'une maladie cardiovasculaire qu'un sujet non diabétique (NATHAN, 2002). Au Canada par exemple, environ 21% des diabétiques comparativement à 4% des non-diabétiques souffrent d'une cardiopathie ischémique ou des effets d'accidents vasculaires cérébraux (SANTÉ CANADA, 1999). Par conséquent, la majorité des décès chez les diabétiques sont causés par des problèmes cardiovasculaires (SANTÉ CANADA, 1999) (voir figure 2).

Figure 1. Complications macro et microvasculaires du diabète de type 2



Tiré de Gill GV. *Type 2 diabetes—is it “mild diabetes”?* Practical Diabetes 3 : 280-282, 1986.

Figure 2. Causes de décès chez les sujets diabétiques



Tiré de Gill GV. *Type 2 diabetes—is it “mild diabetes”?* Practical Diabetes 3 : 280-282, 1986.

MORTALITÉ

En plus de l'importante morbidité liée à ses complications, le diabète représente la 7^e cause de mortalité au Canada (SANTÉ CANADA, 1999). Bien qu'elle soit difficilement mesurable puisque le diagnostic « diabète » ne figure que rarement sur les certificats de décès et qu'elle soit plus souvent considérée comme une cause sous-jacente du décès, la mortalité reliée au diabète est considérable (SANTÉ CANADA, 1999). Avec la prévalence du diabète qui accroît et les complications qui découlent de cette pathologie, le fardeau économique que représente le diabète est lourd (ADA, 2003).

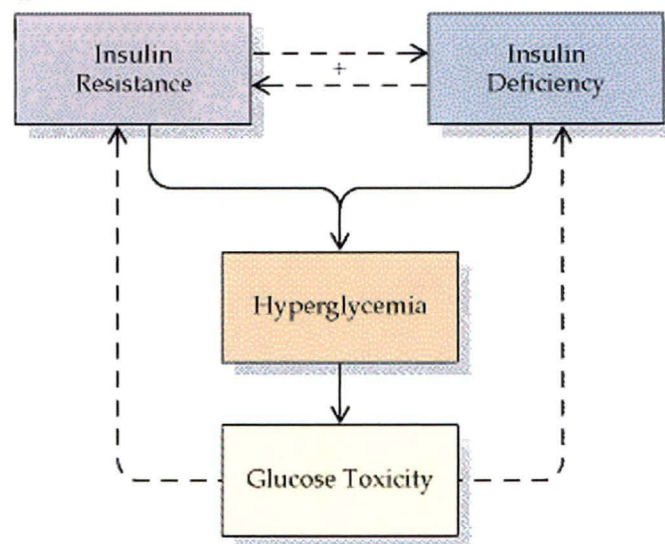
CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES

L'ensemble des coûts directs (dépenses médicales, pharmaceutiques ou d'hospitalisation) et indirects (interruptions temporaires des activités, invalidités, handicaps, décès précoces) représente un poids budgétaire préoccupant (DAWSON *et al.*, 2002). Le fardeau économique total du diabète et de ses complications au Canada pour 1998 se chiffrait à environ 5 milliards de dollars américains (DAWSON *et al.*, 2002). Le coût moyen des soins de santé pour une personne diabétique au Canada s'élève à 3 524\$ par année et est principalement causé par les frais de comorbidité associés aux maladies cardiovasculaires (46.6%), ophtalmologiques (19.8%) et rénales (6.6%) (SIMPSON *et al.*, 2003). Selon une équipe d'universitaires de l'*Institute of Health Economics* de l'Université d'Alberta, les coûts totaux pour les soins du diabète passeront de 4,7 à 8,1 milliards de dollars en 2016 (OHINMAA *et al.*, 2004). De plus, si la hausse de la prévalence du diabète suit les tendances actuelles, les coûts des soins de santé pour les personnes atteintes de diabète au Canada augmenteront de 75% entre 2000 et 2016 (OHINMAA *et al.*, 2004).

PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 se caractérise par un déficit en insuline dû à une dysfonction des cellules β du pancréas ainsi que par une résistance à l'action de cette hormone sur ses organes cibles (insulinorésistance). La figure 3 résume les mécanismes qui sous-tendent l'hyperglycémie chez le diabétique de type 2.

Figure 3. Mécanismes menant à l'hyperglycémie dans le diabète de type 2



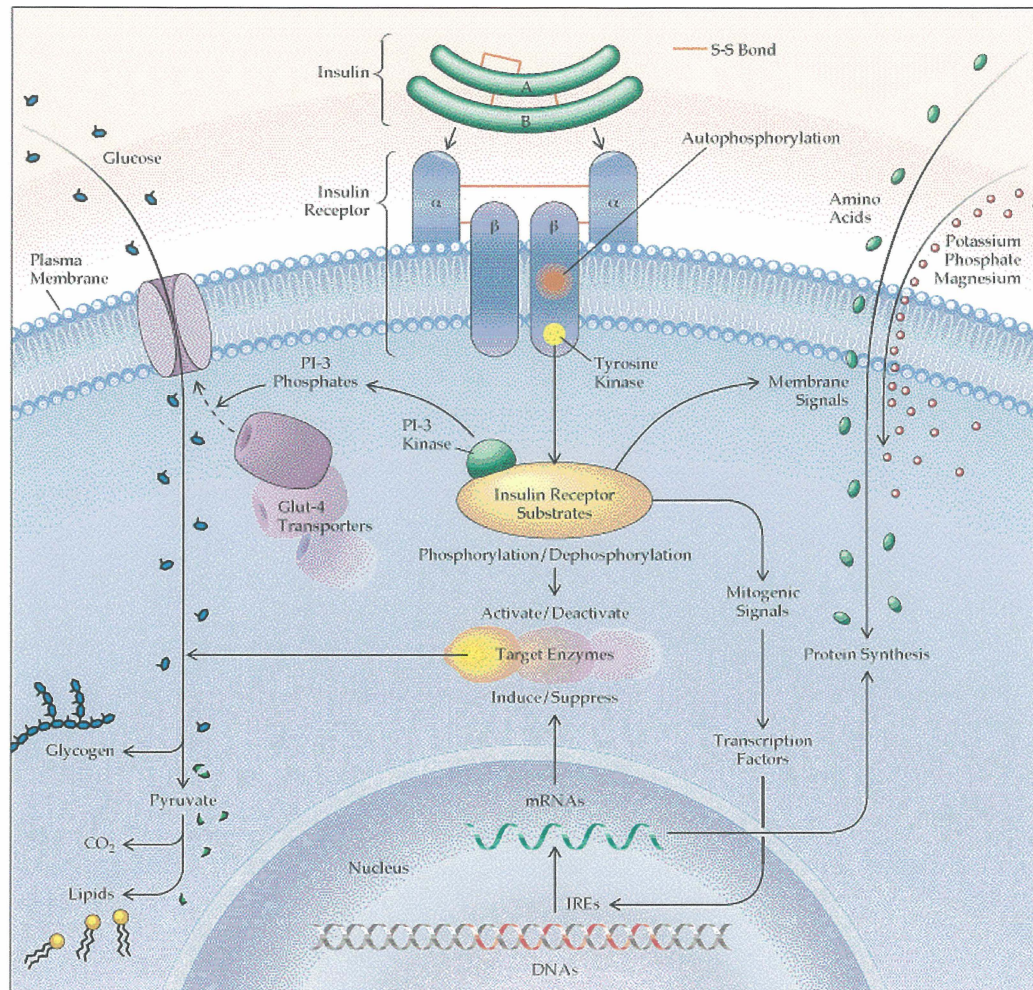
Tiré de Genuth S (©2004). «Diabetes mellitus» [schéma]. *ACP Medicine* [cédérom]. New York : Éditions Dale DC et Federman DD. Sect. 9 : Metabolism. Chap. VI, p.20.

La résistance à l'insuline est un phénomène complexe présent au niveau des myocytes, adipocytes et hépatocytes. La première action de l'insuline est de se lier à des récepteurs membranaires spécifiques. Il s'ensuit une cascade d'événements illustrés à la figure 4. Les récepteurs à insuline de la membrane cellulaire forment des

complexes hormone-récepteur qui mènent à l'activation de plusieurs protéines intracellulaires (tyrosine kinase, IRS-1, PI3 kinase) qui entraînent une translocation et une activation des transporteurs de glucose (GLUT-4). Une dissociation du complexe hormone-récepteur mais aussi une déphosphorylation de plusieurs des substrats intracellulaires mèneront au retour à l'état cellulaire basal en termes de transport de glucose. Les GLUT-4 sont donc, de par leur nature, insulindépendants. L'absence d'insuline empêche donc l'entrée du glucose sanguin cellulaire via les GLUT-4.

Dans la résistance à l'insuline qui caractérise le diabète de type 2, l'insuline est capable de se lier à ses récepteurs mais l'activation des médiateurs intracellulaires ne s'effectue pas de façon efficace. À ce jour, il ne semble pas exister d'anomalies intracellulaires uniques. Sur le plan physiopathologique, les conséquences de l'insulinorésistance vont bien au-delà d'une diminution dans la captation périphérique du glucose. En effet, l'hyperinsulinémie et/ou l'insulinorésistance qui s'en suivent ont été associées à une multitude d'anomalies allant, sur le plan clinique, de l'hypertension artérielle à l'hyperlipidémie et sur le plan plus cellulaire, à des changements dans l'expression d'une multitude de protéines ou enzymes ayant des rôles essentiels dans le métabolisme des lipoprotéines comme la lipoprotéine lipase ou la protéine de transfert du cholestérol estérifié. Les effets ultimes de toutes ces anomalies dans le diabète de type 2 augmentent donc la propension à développer des complications macrovasculaires.

Figure 4. Effets cellulaires de l'insuline



Tiré de Genuth S (©2004). «Diabetes mellitus» [schéma]. *ACP Medicine* [cédérom]. New York : Éditions Dale DC et Federman DD. Sect. 9 : Metabolism. Chap. VI, p.6.

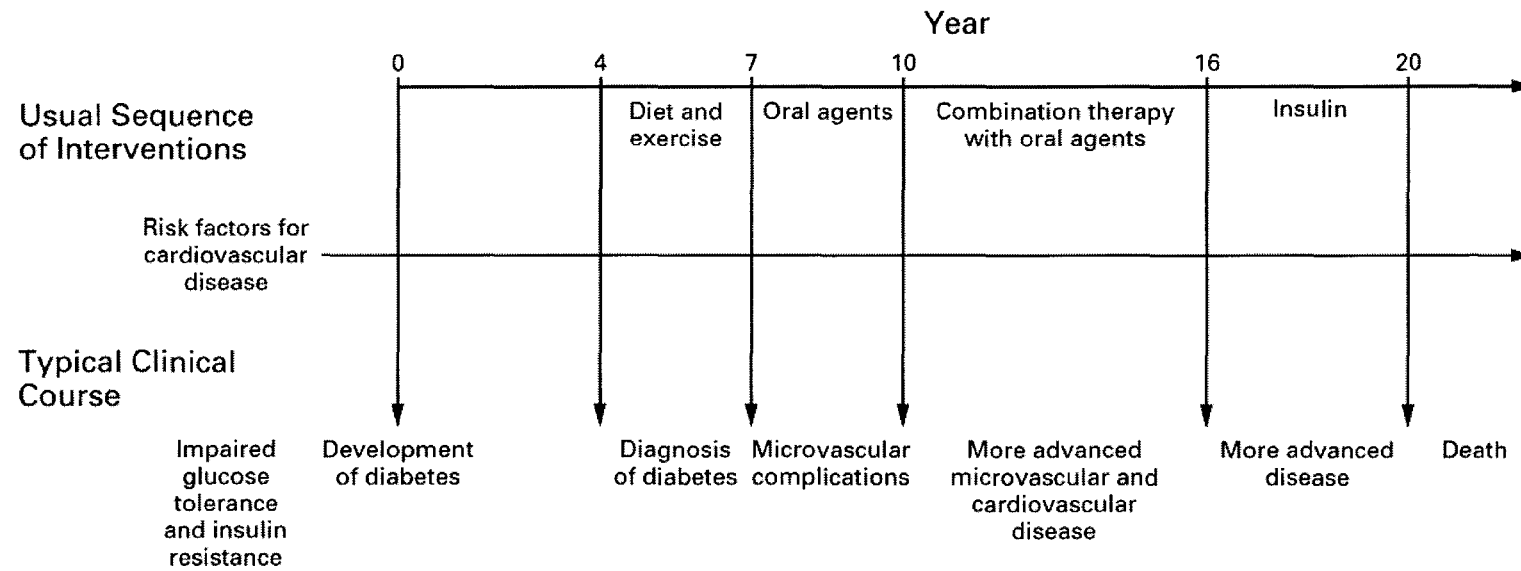
Le diabète de type 2 est une entité polygénique dont le phénotype est caractérisé par beaucoup d'hétérogénéité. De fait, le diabète de type 2 résulte de l'association d'une prédisposition génétique mais aussi de facteurs environnementaux tels que la sédentarité, une mauvaise alimentation, l'obésité ainsi que le vieillissement. Pour

diminuer les complications associées au diabète, tous les facteurs modifiables doivent théoriquement être pris en charge.

TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Dû à une longue période asymptomatique, le diabète de type 2 évolue en moyenne pendant environ quatre à sept ans avant d'être diagnostiqué tel que le montre la figure 5 (NATHAN, 2002). Une fois le diagnostic posé, tous les aspects du diabète doivent être pris en compte afin de prévenir les complications micro et macrovasculaires qui engendrent les coûts discutés précédemment (DAWSON *et al.*, 2002; GAEDE *et al.*, 2003; SIMPSON *et al.*, 2003). La prise en charge du diabète compte plusieurs facettes: l'amélioration des niveaux glycémiques, la normalisation du bilan lipidique, l'obtention d'un poids santé, la réduction de la pression artérielle et l'arrêt du tabagisme. Au fil des années, plusieurs études ont démontré que le traitement diététique pouvait améliorer une majorité de ces paramètres du diabète de type 2 (DELAHANTY et NATHAN, 2004; PAVLOVICH *et al.*, 2004; PASTORS *et al.*, 2002; FRANZ *et al.*, 1995). Pour cette raison, l'Association canadienne du diabète (CDA) suggère que l'approche nutritionnelle devrait être une composante intégrale de la prise en charge du patient diabétique (CANADIAN DIABETES ASSOCIATION, 2003).

Figure 5. Évolution typique du diabète de type 2.



Tiré de Nathan DM. *Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus*. N Eng J Med 347 : 1342-1349, 2002.

RECOMMANDATIONS DIÉTÉTIQUES DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Les recommandations diététiques en ce qui concerne le diabète ont beaucoup évolué depuis le début du 20^e siècle tel que le montre le tableau 1 (AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, 1994). Avant la découverte de l'insuline en 1921 (BANTING et BEST, 1922), un jeûne sévère était généralement imposé aux patients diabétiques (AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, 1994).

TABLEAU 1. ÉVOLUTION DES RECOMMANDATIONS DIÉTÉTIQUES POUR LE DIABÉTIQUE

ANNÉE	Distribution de l'énergie totale quotidienne		
	GLUCIDES (%)	PROTÉINES (%)	LIPIDES (%)
Avant 1921	Jeûne sévère		
1921	20	10	70
1950	40	20	40
1971	45	20	35
1986	≤60	12-20	<30
1994	*	10-20	*, **

* Basé sur l'évaluation nutritionnelle et les objectifs de traitement.

** Moins de 10% de l'énergie provenant des gras saturés.

Adapté de American Dietetic Association. *Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus*. J Am Diet Assoc 94 : 504-506, 1994.

Suite à la découverte de l'insuline, les recommandations alimentaires changèrent et peu à peu les glucides furent réintroduits dans les recommandations diététiques. Aujourd'hui au Canada, les lignes directrices encouragent la consommation de 50-55% de l'apport énergétique total sous forme de glucides et privilégient les glucides à indices glycémiques bas (WOLEVER *et al.*, 2003). Pour ce qui est des

lipides, les recommandations canadiennes suggèrent une consommation inférieure à 30% de l'apport énergétique quotidien et favorisent les gras monoinsaturés (WOLEVER *et al.*, 2003). En ce qui concerne les protéines, les recommandations précisent qu'il n'y a jusqu'à maintenant aucune évidence pour que cet apport soit modifié et recommandent de consommer environ 15-20% de l'apport énergétique total sous forme de protéines (WOLEVER *et al.*, 2003).

Bien que la majorité des scientifiques et des professionnels de la santé s'entendent sur le fait que la thérapie nutritionnelle joue un rôle important dans le traitement du diabète, beaucoup de controverse existe quant à la diète optimale à recommander dans le diabète de type 2. Le débat est bien présent et les lignes directrices diffèrent d'une association à l'autre (voir le tableau 2) notamment en ce qui a trait à la consommation d'aliments à indices glycémiques bas et riches en gras monoinsaturés.

TABLEAU 2. RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

	ADA	CDA	EASD
Glucides	50-60% Ne tient pas compte des indices glycémiques	50-55% Favorise les aliments à indices glycémiques bas	45-60% Favorise les aliments à indices glycémiques bas
Lipides	25-35% Dont 10-20% sous forme de gras monoinsaturés	<30% Dont 10-15% sous forme de gras monoinsaturés	≤35% Dont 10-20% sous forme de gras monoinsaturés
Protéines	15-20%	15-20%	10-20%

*ADA - American Diabetes Association; CDA - Canadian Diabetes Association; EASD - European Association for the Study of Diabetes.

Adapté de ADA; *Nutrition principles and recommendations in diabetes*. Diabetes Care 27S : S36-S46, 2004.

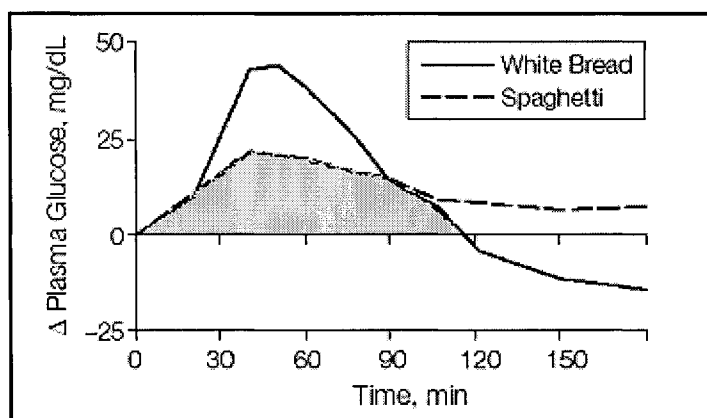
CDA; Wolever TM, Gougeon R, Freeze C, Field C, Thongthai K. *For the clinical practice guidelines expert committee, CDA : nutrition therapy*. Can J Diabetes 27S : S27-S31, 2003.

EASD; *The Diabetes and Nutrition Study group of the European Association for the study of diabetes : Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus*. Eur J Clin Nutr 54 : 353-355, 2000.

INDICES GLYCÉMIQUES

Le concept des indices glycémiques a été introduit en 1981 et est basé sur une classification des aliments et leur effet sur la glycémie (JENKINS *et al.*, 1981). Pour établir l'indice glycémique d'un aliment, des sujets sains consomment à jeun une portion de 50 grammes de glucides d'un aliment test puis la glycémie est mesurée sur une période de deux heures (figure 6). L'aire sous la courbe des glycémies est calculée pour l'aliment étudié et cette valeur est normalisée pour 50 grammes de pain blanc ou glucose qui est considéré avoir un indice glycémique de 100 (LUDWIG, 2002).

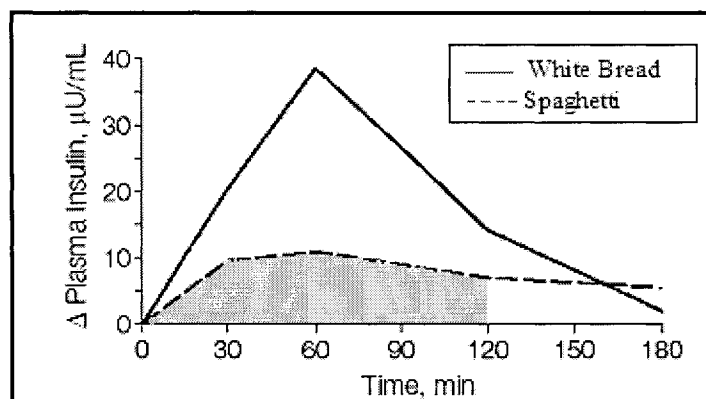
Figure 6. Réponse glycémique utilisée pour le calcul de l'indice glycémique.



Adapté de Ludwig DS. *The glycemic index : physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease*. JAMA 287 : 2414-2423, 2002.

Plus l'aliment fait augmenter la glycémie, plus son indice glycémique est élevé. Du même coup, plus l'aliment fait augmenter la glycémie, plus les besoins en insuline seront importants tel qu'illustré à la figure 7.

Figure 7. Réponse insulinémique suivant l'ingestion d'aliments à indices glycémiques différents



Adapté de Ludwig DS. *The glycemic index : physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease*. JAMA 287 : 2414-2423, 2002.

Les aliments digérés et absorbés plus lentement ont donc un indice glycémique faible. En général, les aliments sont classés en trois catégories d'indices glycémiques: indices glycémiques faibles (≤ 55), indices glycémiques moyens (56 à 69) et indices glycémiques élevés (≥ 70) (WOLEVER *et al.*, 2003). Le tableau 3 donne quelques exemples d'aliments à indices glycémiques faibles, moyens et élevés.

TABLEAU 3. EXEMPLES D'ALIMENTS AVEC DIFFÉRENTS INDICES GLYCÉMIQUES.

		Indice glycémique					
		Faible (≤55)		Moyen (56-69)		Élevé (≥70)	
Produits céréaliers	Orge	25		Riz à grains entiers	66	Riz instantané	87
	All Bran ^{MC}	51		Shredded Wheat ^{MC}	56	Corn Flakes ^{MC}	81
Légumes et fruits	Pomme	39		Banane	60	Melon d'eau	72
	Patates douces	54		Patates au four	60	Patates instantanées	85
Produits laitiers	Lait écrémé	32					
	Yogourt	33					
Viandes et substituts	Pois chiches	33					
	Haricots rouges	39					

Adapté de Foster-Powell K *et al.* *International tables of glycemic index and glycemic load value.* Am J Nutr 76 : 5-56, 2002.

Plusieurs facteurs peuvent influencer la réponse glycémique (JENKINS *et al.*, 1994). En pratique, un temps de cuisson plus court (cuisson al dente), plus d'amylose (riz à grains longs), des particules de plus grande taille (aliments non broyés), une proportion plus grande de lipides ou de protéines dans l'aliment (yogourt), de fibres alimentaires insolubles (légumineuses), ou de fibres solubles (All Bran^{MC}) ne sont que quelques-uns des éléments qui ralentissent l'absorption et contribuent à diminuer l'indice glycémique d'un aliment (FRANZ, 2001). Ces éléments provoquent en quelque sorte une barrière contre la digestion et l'absorption des glucides (FRANZ, 2001).

À ce jour, 12 études randomisées chez des sujets diabétiques de type 2 comparant l'effet de diètes riches en glucides à indices glycémiques faibles à des diètes riches en glucides à indices glycémiques élevés ont été menées et publiées dans Medline. Les études présentées étaient publiées en anglais entre 1981 et 2004. Les caractéristiques de base ainsi que les effets sur les paramètres glycémiques et/ou lipidiques sont présentés dans le tableau 4.

TABLEAU 4. ÉTUDES ÉVALUANT L'EFFET DES INDICES GLYCÉMIQUES FAIBLES CHEZ DES SUJETS DIABÉTIQUES DE TYPE 2

	Sujets (n)	Type d'étude	Durée (semaines)	Effets sur les paramètres métaboliques				
				HbA _{1c} ou fructosamine	CT	LDL	HDL	TG
Jenkins <i>et al.</i> , 1988	8	Croisée	2	↓	↓	—	—	—
Brand <i>et al.</i> , 1991	16	Croisée	12	↓	—	—	—	—
Fontvielle <i>et al.</i> , 1992	6	Croisée	5	↓	↓	—	—	—
Wolever <i>et al.</i> , 1992	15	Croisée	2	↓	↓	—	—	—
Wolever <i>et al.</i> , 1992	6	Croisée	6	↓	—	—	—	↓
Frost <i>et al.</i> , 1994	51	Parallèle	12	↓	↓	—	—	—
Luscombe <i>et al.</i> , 1999	21	Croisée	4	—	—	—	↑	—
Järvi <i>et al.</i> , 1999	20	Croisée	3.5	↓	—	↓	—	—
Komindr <i>et al.</i> , 2001	10	Croisée	4	↓	—	—	—	—
Heilbronn <i>et al.</i> , 2002	55	Parallèle	8	↓	—	↓	—	↓
Jimenez-Cruz <i>et al.</i> , 2003	14	Croisée	6	↓	—	—	—	—
Rizkalla <i>et al.</i> , 2004	12	Croisée	4	↓	↓	↓	—	—

↓ : = Diminution, ↑ : = Augmentation, - : = Aucun effet ou non mesuré.

Toutes ces études comptaient au moins 12 jours de traitement, portaient sur des sujets diabétiques de type 2 et la principale variable évaluée était soit l'HbA_{1c} ou la fructosamine comme mesure du contrôle glycémique. Dans chacune, au moins deux des trois repas de la journée étaient modifiés afin de bien mimer les effets d'une modification significative de la diète par rapport à l'ajout d'aliments à la diète de base.

Par ces études, on peut constater que non seulement la quantité (FRANZ, 2001) mais aussi la source de glucides peut influencer la glycémie post-prandiale (FONTVIEILLE *et al.*, 1992). La consommation d'aliments riches en glucides à indices glycémiques faibles peut aussi réduire l'insulinémie (RIZKALLA *et al.*, 2004) chez les diabétiques de type 2.

Les résultats de ces études cliniques suggèrent donc, à une exception près (LUSCOMBE *et al.*, 1999), le bénéfice sur le contrôle glycémique d'une diète riche en glucides à indices glycémiques faibles. Brand-Miller a fait une méta-analyse en 2003 incluant les dix premières études en plus de cinq autres qui avaient été effectuées chez des sujets diabétiques de type 1 et a ainsi conclu que la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles diminuait l'hémoglobine A_{1c} (BRAND-MILLER *et al.*, 2003). La diminution de l'HbA_{1c} était en moyenne de 0.43% comparativement à la diète conventionnelle sur une période de 10 semaines en moyenne. Cette méta-analyse permet donc de conclure que les aliments à indices glycémiques faibles sont associés

à un bénéfice clinique faible mais utile pour le contrôle glycémique à moyen terme dans le diabète de type 2 (BRAND-MILLER *et al.*, 2003).

La consommation d'aliments à indices glycémiques bas semble aussi être associée à des effets favorables sur le métabolisme des lipides (JENKINS *et al.*, 1988 ; FONTVIEILLE *et al.*, 1992 ; WOLEVER *et al.*, 1992). Elle diminuerait les taux de cholestérol total (RIZKALLA *et al.*, 2004) et de cholestérol de faible densité (HEILBRONN *et al.*, 2002) mais aussi, elle améliorerait les concentrations de lipoprotéines de haute densité (LUSCOMBE *et al.*, 1999). Elle n'affecterait pas les concentrations plasmatiques de triglycérides, à l'exception de seulement deux études où la diète riche en glucides à indices glycémiques bas a entraîné une diminution (HEILBRONN *et al.*, 2002 ; WOLEVER *et al.*, 1992).

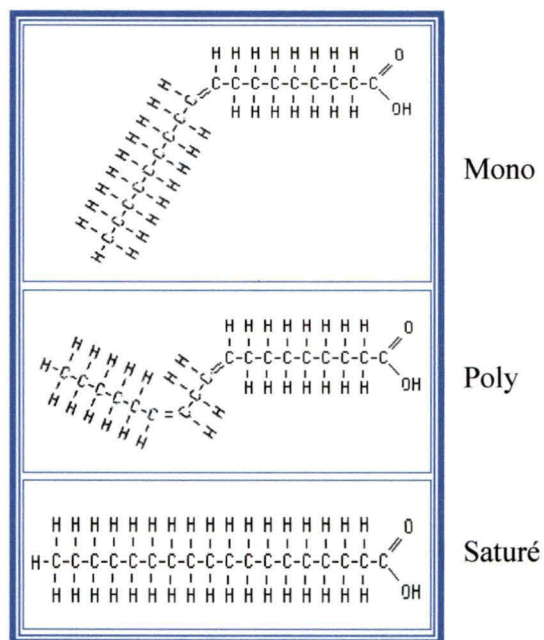
La plupart des études évaluant les effets des diètes riches en glucides à indices glycémiques faibles chez les sujets diabétiques étaient de courte durée (en moyenne six semaines) et ne comptaient qu'un petit nombre de sujets (une vingtaine de sujets par étude environ). De plus, pour chacune de ces études, à l'exception d'une seule, les repas n'étaient pas préparés à l'avance. Les sujets ne recevaient que des conseils nutritionnels pour augmenter les quantités d'aliments à indices glycémiques faibles dans leur alimentation quotidienne. L'observance au traitement diététique était donc plus difficile à établir comparativement à des repas pré-cuisinés (JENKINS *et al.*, 1988).

GRAS MONOINSATURÉS

L'objectif de la thérapie diététique est non seulement d'améliorer le contrôle glycémique mais aussi de réduire le risque de maladies cardiovasculaires en optimisant les niveaux des lipides plasmatiques (GARG *et al.*, 1988). Outre l'insertion d'aliments à indices glycémiques bas dans la diète diabétique, un autre point important et controversé est la quantité et la source des lipides à recommander.

Il existe trois types d'acides gras dans l'alimentation. Ils sont catégorisés selon le nombre de doubles liaisons covalentes sur leurs chaînes carbonées : les acides gras monoinsaturés, polyinsaturés et saturés (FREELAND-GRAVES et PECKHAM, 1996). La figure 8 montre les différences dans ces chaînes de carbones pour les trois types d'acides gras. Au contraire des gras polyinsaturés et des gras saturés, les gras monoinsaturés sont caractérisés par une seule double liaison covalente sur la chaîne de carbones.

Figure 8. Acides gras monoinsaturés, polyinsaturés et saturés



Adapté de Freeland-Graves JH et Peckham GC (1996). *Foundations of food preparation*. Englewood Cliffs, New Jersey : Éditions Kevin M. Davis, p.49-61. (6^e édition)

Le tableau 5 énumèrent quelques-uns des acides gras parmi les plus communs. La colonne de gauche montre le nombre de carbones suivi du nombre d'insaturations, puis les positions des doubles liaisons. La deuxième colonne présente le nom commun de chacun de ces acides gras. La troisième colonne identifie la classe d'oméga et finalement, quelques-unes des sources alimentaires sont décrites.

TABLEAU 5. CARACTÉRISTIQUES DE CERTAINS ACIDES GRAS

Symbole numérique	Nom commun	Classe d'oméga	Sources alimentaires
Acides gras monoinsaturés			
16:1 (9)	palmitoléique	ω -9	Huiles de poisson
18:1 (9)	oléique	ω -9	Huiles de noisette, d'olive et de canola
Acides gras polyinsaturés			
18:2 (9,12)	linoléique	ω -6	Huiles de carthame, de tournesol, de maïs
18:3 (9,12,15)	α -linolénique	ω -3	Huiles de lin, de canola
20:4 (5,8,11,14)	arachidonique	ω -6	Gras animal
20:5 (5,8,11,14,17)	eicosapentaénoïque (EPA)	ω -3	Anchois, hareng, maquereau, saumon, thon
22:6 (4,7,10,13,16,19)	docosahexaénoïque (DHA)	ω -3	Anchois, thon, saumon, maquereau
Acides gras saturés			
4:0	butyrique		Beurre
12:0	laurique		Huile de noix de coco
14:0	myristique		Huile de noix de coco
16:0	palmitique		Huile de palme
18:0	stéarique		Beurre de cacao

Adapté de Freeland-Graves JH et Peckham GC (1996). *Foundations of food preparation*. Englewood Cliffs, New Jersey : Éditions Kevin M. Davis, p. 49-61. (6^e édition)

À la température ambiante, les gras monoinsaturés sont habituellement sous forme liquide. Dans l'alimentation, ils se retrouvent surtout dans les margarines molles à base d'huiles végétales non hydrogénées, les huiles d'olives, de canola, d'arachides, dans les avocats, le beurre d'arachides, les amandes, les noisettes et les poissons gras

tels que le saumon (tableau 6). Le principal acide gras monoinsaturé de l'alimentation est l'acide oléique (FREELAND-GRAVES et PECKHAM, 1996).

TABLEAU 6. SOURCES DE GRAS MONOINSATURÉS

Gras monoinsaturés (g) *	
Huiles végétales	
Huile de tournesol	83.6
Huile d'olive	73.7
Huile de canola	58.9
Noix	
Noisettes	45.7
Pacanes	40.8
Amandes	32.2
Acajou	27.3
Arachides	24.4
Pistaches	23.3
Fruits	
Avocats	9.6
Olives	7.9

*Pour 100 grammes de l'aliment

Adapté de Ros E. *Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr 78S : 617S-625S, 2003.

Des études épidémiologiques ont montré que les acides gras monoinsaturés pouvaient avoir des effets bénéfiques sur le risque de maladies cardiovasculaires (KRIS-ETHERTON *et al.*, 1999). Les gras monoinsaturés diminuent les concentrations plasmatiques de cholestérol total, de cholestérol-LDL (LOVEJOY *et al.*, 2002) et de triglycérides (KRIS-ETHERTON *et al.*, 1999) et augmentent le cholestérol-HDL (LUSCOMBE *et al.*, 1999). On croit que c'est le mécanisme menant à la réduction des maladies cardiovasculaires.

À ce jour dans Medline, 13 études comparant les effets d'une diète riche en gras monoinsaturés à une diète conventionnelle ont été menées et publiées entre 1988 et 2004 chez des sujets diabétiques de type 2. Le tableau 7 présente les caractéristiques de base de ces études cliniques ainsi que leurs effets globaux sur les paramètres glycémiques et lipidiques. Toutes ces études étaient randomisées et comptaient au moins 12 jours de traitement. L'apport énergétique quotidien n'était pas restreint et les variables évaluées étaient l'HbA_{1c}, la fructosamine et les différents lipides sanguins (CT, C-LDL, C-HDL et triglycérides). Dans chacune, au moins deux des trois repas de la journée étaient modifiés afin de bien représenter l'effet d'une diète complète et non pas les effets suite à la prise de suppléments alimentaires.

Certaines études ont montré que la diète riche en gras monoinsaturés pouvait améliorer le contrôle glycémique et ce, sans le faire au détriment de changements dans les concentrations plasmatiques des triglycérides et du cholestérol-HDL comparativement aux diètes riche en glucides, faibles en gras ou ayant la même teneur en fibres (CAMPBELL *et al.*, 1994 ; GARG *et al.*, 1988 ; RASMUSSEN *et al.*, 1993). Une méta-analyse effectuée en 1998 incluant les neuf premières études décrites au tableau 7, a permis de conclure à un bénéfice d'une diète riche en gras monoinsaturés chez des patients diabétiques de type 2 (GARG, 1998).

TABLEAU 7. ÉTUDES ÉVALUANT L'EFFET DES GRAS MONOINSATURÉS CHEZ LES PATIENTS AVEC DIABÈTE DE TYPE 2

	Sujets (n)	Type d'étude	Durée (semaines)	Effet sur les paramètres métaboliques				
				HbA _{1c} ou fructosamine	CT	LDL	HDL	TG
Garg <i>et al.</i> , 1988	10	Croisée	4	↓	↓	-	↑	↓
Rivellese <i>et al.</i> , 1990	8	Croisée	2	-	-	-	-	-
Garg <i>et al.</i> , 1992	8	Croisée	3	-	-	-	-	-
Parillo <i>et al.</i> , 1992	10	Croisée	2	-	-	-	↑	↓
Rasmussen <i>et al.</i> , 1993	15	Croisée	3	-	-	↑	-	-
Campbell <i>et al.</i> , 1994	10	Croisée	2	-	-	-	-	-
Lerman-Garber <i>et al.</i> , 1994	12	Croisée	4	-	-	-	-	↓
Garg <i>et al.</i> , 1994	42	Croisée	6	-	-	-	-	↓
Parillo <i>et al.</i> , 1996	9	Croisée	2	-	-	↑	-	-
Luscombe <i>et al.</i> , 1999	21	Croisée	4	-	-	-	↑	-
Rodriguez-Villar <i>et al.</i> , 2000	12	Croisée	6	-	-	-	-	-
Rodriguez-Villar <i>et al.</i> , 2003	11	Croisée	6	-	-	-	-	-
Gerhard <i>et al.</i> , 2004	11	Croisée	6	-	↓	↓	↓	-

↓ : = Diminution, ↑ : = Augmentation, - : = Aucun effet ou non mesuré.

En général, la méta-analyse de Garg a montré que la diète riche en gras monoinsaturés améliorait le profil lipidique par une réduction des concentrations plasmatiques des triglycérides et du C-VLDL de 19% et 22%, et par une légère augmentation du cholestérol-HDL et ce, sans affecter le cholestérol-LDL (GARG, 1998).

En plus d'augmenter le cholestérol-HDL (LUSCOMBE *et al.*, 1999), la diète riche en gras monoinsaturés n'entraînait pas de prise de poids (RODRIGUEZ-VILLAR *et al.*, 2000) et pourrait donc être considérée comme une bonne alternative pour les sujets diabétiques (RODRIGUEZ-VILLAR *et al.*, 2003).

Beaucoup de controverse demeure puisque seulement trois études ont montré une amélioration du cholestérol-HDL et la majorité des études publiées à ce jour ne montre aucun effet suite à une diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés. Les résultats d'une étude à l'autre sont malheureusement différents ou sinon, pas tous concordants. Les études effectuées et publiées dans la littérature sont cependant toutes de courte durée (maximum six semaines) et ne compte que peu de sujets (14 sujets par étude en moyenne). D'autres études sont donc nécessaires pour confirmer les conclusions tirées jusqu'à maintenant.

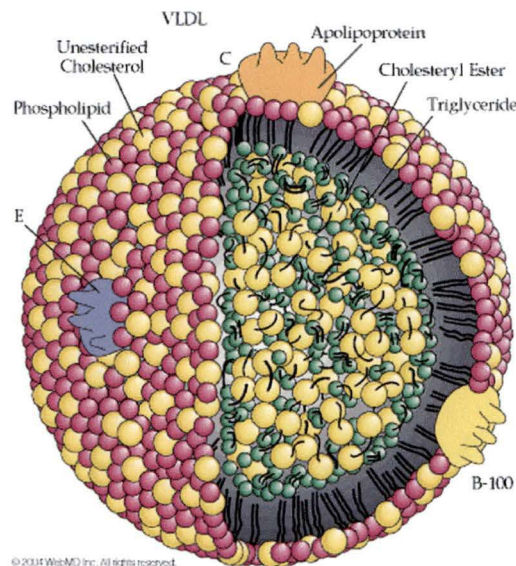
Notons que la diète riche en gras monoinsaturés est souvent préférée par les sujets diabétiques (RODRIGUEZ-VILLAR *et al.*, 2003) et ce, sans accroître les facteurs de risque cardiovasculaire (GERHARD *et al.*, 2004). De fait, les diètes riches en

glucides, privilégiant les glucides à indice glycémique bas et contenant beaucoup de fibres alimentaires, sont souvent moins attrayantes (CAMPBELL *et al.*, 1989). L'observance au traitement diététique de ce type de diète peut dans ces cas être plus difficile (WEST, 1973).

MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES

Un des rôles principaux des lipoprotéines plasmatiques est de transporter les lipides dans le sang pour leur métabolisme et leur utilisation par des organes comme le muscle, le cœur ou la glande surrénale. Dû à la nature hydrophobe des lipides, ceux-ci sont insolubles dans l'eau et doivent donc circuler à l'intérieur de lipoprotéines qui sont des complexes composées d'une couche périphérique hydrophile (cholestérol libre, phospholipides), d'un noyau hydrophobe (triglycérides, esters de cholestérol) et d'une partie protéique (apolipoprotéines). La composition d'une lipoprotéine type est présentée à la figure 9 à titre d'exemple.

Figure 9. Composition type d'une lipoprotéine de très basse densité (VLDL)



Tiré de Brunzell JD (©2004). «Diagnosis and treatment of dyslipidemia» [dessin]. *ACP Medicine* [cédérom]. New York : Éditions Dale DC et Federman DD. Sect. 9 : Metabolism. Chap. II, p. 1.

Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité ainsi que leurs constituants lipidiques et protéiques (GOTTO *et al.*, 1986). Il existe 5 grandes classes de lipoprotéines et celles-ci sont résumées au tableau 8.

TABLEAU 8. CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPALES LIPOPROTÉINES PLASMATIQUES

Lipoprotéines	Densité (g/ml)	Principaux lipides	Site de synthèse	Principales apolipoprotéines
Chylomicrons	<0.950	Triglycérides	Intestin	B-48, A-I, A-IV
VLDL	<1.006	Triglycérides	Foie	B-100, E, C
IDL	1.006-1.019	Triglycérides, cholestérol	Dérivés des VLDL	B-100, E, C
LDL	1.019-1.063	Cholestérol	Dérivés des IDL	B-100
HDL	1.063-1.210	Phospholipides, cholestérol	Foie, intestin, plasma	A-I, A-II, C

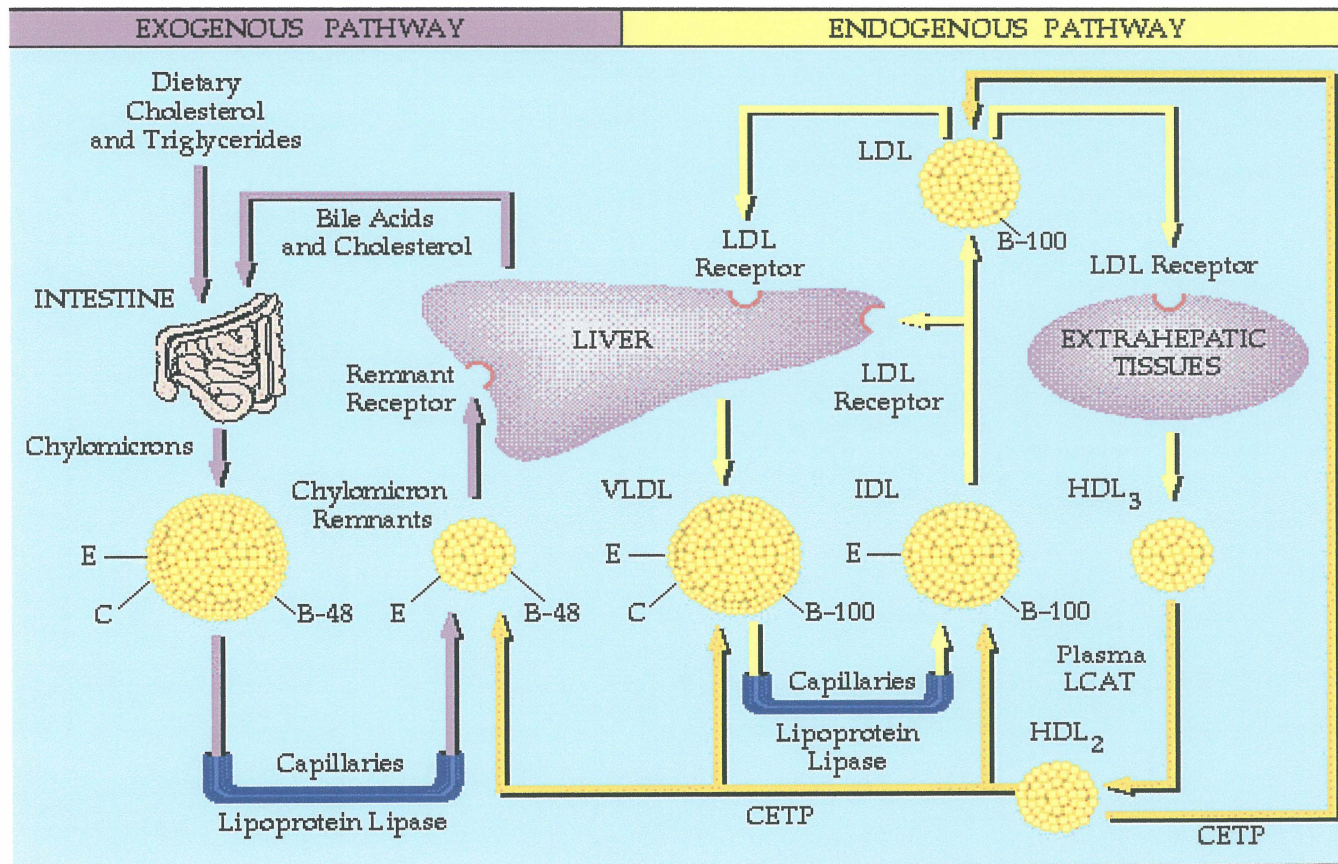
Adapté de Ginsberg HN. *Lipoprotein physiology*. Endocrin Metab Clin 27 : 503-518, 1998.

Il existe deux voies dans le métabolisme des lipoprotéines : la voie exogène et la voie endogène (figure 10). La voie exogène est celle où les triglycérides alimentaires sont hydrolysés dans le petit intestin en monoglycérides, en diglycérides et en acides gras par la lipase pancréatique. Une fois hydrolysés, les acides gras à chaînes courtes sont transportés à travers les cellules épithéliales par diffusion simple. Quant aux autres lipides, ceux-ci sont pris en charge par des micelles formés par les sels biliaires qui ont des propriétés amphipathiques. De part ces propriétés, ils forment des micelles qui comportent une partie polaire à la surface (hydrophile) et une partie non polaire au centre (hydrophobe). Ainsi, les lipides contenus à l'intérieur des micelles peuvent

pénétrer à leur tour dans les cellules épithéliales. Dans le réticulum endoplasmique de ces cellules, les acides gras libres et les monoglycérides se regroupent pour former à nouveau des triglycérides. Le cholestérol et les phospholipides sont aussi récupérés pour l'assemblage d'un premier type de lipoprotéines : c'est le début de la formation des chylomicrons.

Le cholestérol est en partie estérifié avec des acides gras par l'acyl-CoA : cholesterol acyltransferase (ACAT) et ceci l'amènera à l'intérieur des chylomicrons. Quant au cholestérol libre, celui-ci se retrouvera à la surface des chylomicrons. L'apolipoprotéine B48 se joint à la molécule de chylomicron, ainsi que les apolipoprotéines AI, AII et AIV. Les chylomicrons ainsi formés quittent les cellules intestinales pour émerger dans le système lymphatique. Dans la lymphe, les chylomicrons commenceront leurs échanges avec les lipoprotéines de haute densité, les HDL, et acquerront les apolipoprotéines CI, CII, CIII et E. Les chylomicrons seront transportés ainsi jusqu'au canal thoracique et accèderont à la circulation sanguine par la veine sous-clavière gauche.

Figure 10. Voies exogène et endogène du métabolisme des lipoprotéines



Tiré de Fortmann SP et Maron DJ (1993). «Disorders of lipid metabolism» [dessin]. *Scientific American Medicine*. New York : Éditions Rubenstein E et Federman DD. Sect. 9 : Metabolism. Chap. II., p. 4.

Les chylomicrons continueront ainsi leurs échanges dans le plasma. L'apolipoprotéine CII acquise précédemment permettra l'activation de la lipoprotéine lipase (décrite plus en détails un peu plus loin) qui hydrolysera les triglycérides en acides gras rendant ces molécules plus petites, plus pauvres en triglycérides et plus riches en cholestérol. Les chylomicrons deviendront les chylomicrons résiduels (ou « chylomicrons remnants »). Les acides gras libres libérés seront soit emmagasinés par différents organes (muscles, cœur ou tissu adipeux) pour être utilisés ou entreposés. Les chylomicrons résiduels seront quant à eux dirigés vers le foie.

C'est dans le foie que débute la voie endogène. Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) ou pré- β -lipoprotéines sont synthétisées par les hépatocytes dans le but de transporter les triglycérides et le cholestérol d'origine hépatique (ou endogène) vers les tissus périphériques. La production de VLDL ainsi que leur taille est fonction du nombre d'acides gras libres présents dans le foie. Les VLDL sont formés dans le réticulum endoplasmique et subissent leur maturation dans l'appareil de Golgi des hépatocytes.

Les VLDL nouvellement sécrétés possèdent l'apolipoprotéine de transport B100 et AI et acquièrent, par l'intermédiaire des HDL, les apolipoprotéines CII, CIII et E. En périphérie, les triglycérides des VLDL sont aussi hydrolysés par la lipoprotéine lipase (avec l'aide de l'apo CII) située à la surface des cellules endothéliales des capillaires sanguins. Cette hydrolyse entraîne la transformation des VLDL en IDL. Cette

hydrolyse engendre également le transfert du cholestérol de surface, des phospholipides et de certaines apolipoprotéines (apolipoprotéines CI, CII et CIII) vers les HDL.

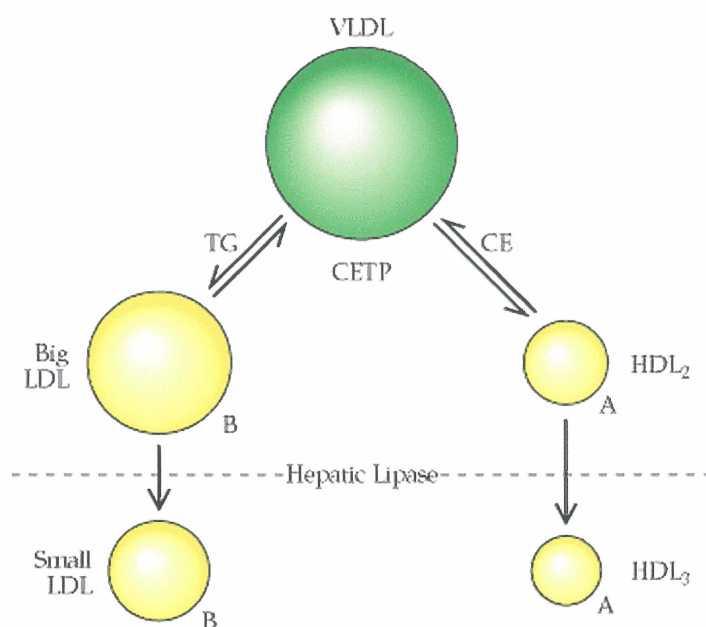
Les IDL peuvent être retirés de la circulation par les récepteurs hépatiques et l'action de la lipase hépatique ou, être hydrolysés davantage menant ainsi à la formation de LDL. Les particules LDL sont plus petites et plus denses que les VLDL.

Les concentrations plasmatiques de cholestérol-HDL sont contrôlées par l'activité de protéines de transfert et lipases tels que la protéine de transfert du cholestérol estérifié et la lipoprotéine lipase (GINSBERG, 1990 ; STEVENSON, 1998). Certaines évidences supportent un rôle possible de la CETP et de la LPL dans le métabolisme des lipoprotéines chez les patients diabétiques (JONES *et al.*, 1996 ; DE VRIES *et al.*, 2003).

PROTÉINE DE TRANSFERT DU CHOLESTÉROL ESTÉRIFIÉ (CETP)

La CETP est produite principalement par le foie et le tissu adipeux (BARTER *et al.*, 2003). Il s'agit d'une glycoprotéine hydrophobe qui circule dans le plasma sous forme libre ou liée aux particules HDL (TALL, 1993). Elle compte 476 acides aminés, pèse 76 KDa et son gène se trouve sur le chromosome 16 (AGELLON *et al.*, 1990). C'est au milieu des années 1960 que furent décrits pour la première fois les échanges de cholestérol estérifié et de triglycérides entre des lipoprotéines (NICHOLS et SMITH, 1965). La CETP a été montrée être au centre de ces échanges beaucoup plus tard (TALL, 1993). Cette protéine permet d'échanger le cholestérol estérifié et certains phospholipides des lipoprotéines de haute densité (HDL) pour les triglycérides des lipoprotéines de faible, de très faible ou de densité intermédiaire (LDL, VLDL, IDL). Cet échange entraîne donc des changements au niveau de la taille et de la composition des HDL (figure 11).

Figure 11. Interactions de la protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP) avec les autres lipoprotéines circulantes



Tiré de Brunzell JD (©2004). «Diagnosis and treatment of dyslipidemia» [dessin]. *ACP Medicine* [cédérom]. New York : Éditions Dale DC et Federman DD. Sect. 9 : Metabolism. Chap. II, p. 2.

D'un point de vue métabolique, la CETP pourrait être pro-athérogène en favorisant le transfert du cholestérol estérifié des HDL vers des lipoprotéines de plus faible densité, en l'occurrence les VLDL, les IDL et les LDL. Une étude a montré que l'augmentation de la CETP pouvait contribuer au remodelage des LDL et au développement précoce de l'athérosclérose en favorisant la formation de LDL petits et denses (HOGUE *et al.*, 2004). D'autres études ont aussi permis d'établir une corrélation positive entre certaines dyslipidémies et l'augmentation de la CETP plasmatique (BAGDADE *et al.*, 1991 ; McPHERSON *et al.*, 1991 ; SPARKS *et al.*,

1989 ; SPARKS *et al.*, 1991 ; TALL *et al.*, 1987). En effet, dans la plupart des conditions où le risque d'athérosclérose est élevé, l'activité de la CETP a été montrée être augmentée alors que les sujets génétiquement déficients en CETP n'ont pas de signes cliniques d'athérosclérose et ont un profil lipidique protecteur caractérisé par des HDL augmentés et des LDL diminués (MEZDOUR *et al.*, 1994).

La CETP pourrait aussi être anti-athérogénique à cause de son rôle clé dans le transport inverse du cholestérol (ZHANG *et al.*, 2001). En effet, elle participe avec les HDL au retour du cholestérol vers le foie afin qu'il soit métabolisé. Les actions de la CETP contribuent au maintien d'un flux de cholestérol de la périphérie vers le foie. Comme la CETP pourrait avoir des propriétés tant anti-athérogènes que pro-athérogènes, son activité devrait en théorie se trouver dans une fourchette optimale et suffisante pour permettre le retour du cholestérol estérifié au foie sans redistribuer de façon trop massive le cholestérol vers les lipoprotéines plus athérogènes.

Des modèles expérimentaux d'athérosclérose ainsi que des études cliniques et épidémiologiques ont observé une relation entre les protéines de transfert comme la CETP et l'athérosclérose (STEIN et STEIN, 2005). Comme une diminution de l'activité de la CETP est liée à une concentration élevée de cholestérol-HDL, des inhibiteurs de la CETP ont été testés sur des lapins avec différents résultats (WIERZBICKI, 2004). Un nouvel inhibiteur de la CETP, le torcetrapib, a aussi montré chez l'humain une augmentation de 50-100% du cholestérol-HDL (CLARK *et al.*, 2004 ; STEIN et STEIN, 2005). Ainsi, la capacité marquée des inhibiteurs de

CETP à augmenter les concentrations de cholestérol-HDL pourrait nous amener dans une nouvelle ère de prévention et de traitement des maladies cardiovasculaires (KAZI et FARMER, 2005).

L'implication de la CETP dans la dyslipidémie associée au diabète de type 2 est encore mal éclaircie. Certaines études ont observé une diminution de l'activité plasmatique de la CETP chez les sujets diabétiques de type 2 par rapport à des sujets sains (FIELDING *et al.*, 1984 ; GUÉRIN *et al.*, 2001) alors que d'autres n'ont observé aucun changement (DULLAART *et al.*, 1999 ; LOTTENBERG *et al.*, 1996). D'autres études ont quant à elles montré une augmentation de l'activité de la CETP (BAGDADE *et al.*, 1993 ; ELCHEBLY *et al.*, 1996 ; RIEMENS *et al.*, 1998 ; SUTHERLAND *et al.*, 1994). Une augmentation du transfert du cholestérol estérifié des HDL vers les lipoprotéines riches en triglycérides pourrait résulter en une diminution du cholestérol-HDL et indirectement en une diminution de la taille des particules HDL (DE VRIES *et al.*, 2003). Ainsi, la diminution du cholestérol-HDL et l'augmentation des triglycérides pourrait contribuer au développement des maladies cardiovasculaires chez des sujets avec diabète de type 2 (DE VRIES *et al.*, 2003). La CETP est donc théoriquement un facteur qui pourrait être important dans le traitement des sujets diabétiques de type 2 car sa diminution pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de cholestérol-HDL et diminuer le risque de maladies cardiovasculaires.

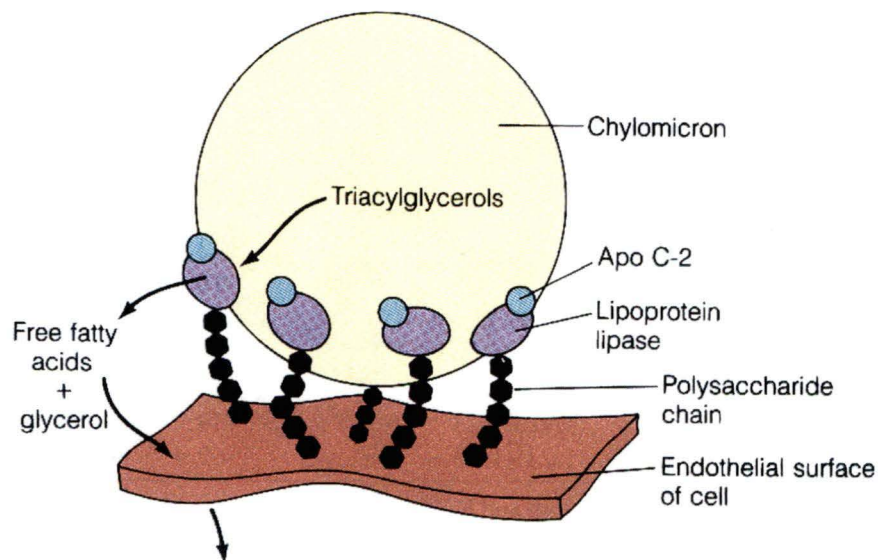
Bien que la nutrition soit un aspect important du traitement du diabète, peu d'études nutritionnelles ont évalué les effets de la diète chez le diabétique de type 2 sur la CETP. Des études ont cependant montré une augmentation de l'activité de la CETP chez des sujets sains à la suite d'une alimentation riche en lipides (CASTRO *et al.*, 1985 ; TALL *et al.*, 1986). Des études faites chez le singe indiquent que cette augmentation proviendrait du foie et du tissu adipeux (QUINET *et al.*, 1991) et serait principalement transcriptionnelle (LAGROST, 1944). Notez que dans la présente étude, nous avons mesuré l'activité plasmatique de la CETP et non la masse comme nous savons qu'elles sont bien corrélées (ALBERS *et al.*, 1984 ; GUYART-DANGREMONT *et al.*, 1994). Cependant, l'augmentation ou la diminution de l'activité de la CETP dans le plasma dépend des substrats ambiants (YEN *et al.*, 1989). Entre autres, la quantité de lipoprotéines riches en triglycérides ou de cholestérol libre peut augmenter ou diminuer l'activité de la CETP sans nécessairement changer la masse de la CETP.

D'autres facteurs peuvent aussi influencer la CETP. Il a été montré que les sujets obèses avaient une CETP augmentée (ARAI *et al.*, 1994), et que plusieurs mois d'entraînement physique réduisait la concentration plasmatique de la CETP (SEIP *et al.*, 1993) et de l'activité de transfert du cholestérol estérifié (SERRAT-SERRAT *et al.*, 1993). Certains médicaments peuvent aussi influencer la CETP. Les hypolipémiants peuvent avoir différents effets sur la CETP (DURRINGTON *et al.*, 1998 ; VAN VENROOIJ *et al.*, 2003) et l'activité de transfert du cholestérol estérifié peut être augmentée par l'hormonothérapie de remplacement (RITSCH *et al.*, 2002).

LIPOPROTÉINE LIPASE (LPL)

La lipoprotéine lipase (LPL) est une protéine dont le gène est localisé sur le chromosome 8. Elle est produite par le cœur, le muscle squelettique et le tissu adipeux (NILSSON-EHLE *et al*, 1980). Cette protéine hydrolyse les triglycérides en glycérol et en acides gras tel qu'illustré à la figure 12 (MATHEWS *et al.*, 1996).

Figure 12. Activation de la lipoprotéine lipase



Tiré de Mathews CK et Van Holde KE (1996). *Biochemistry* [dessin]. Menlo Park, Californie : Benjamin/Cummings Publishing Company, p.625. (2^e édition)

Après avoir été synthétisée, la lipoprotéine lipase migre à la surface des cellules endothéliales des capillaires sanguins où elle s'attache à des glycoaminoglycans. À partir de ce site, elle interagit avec les chylomicrons et les VLDL circulants et permet aux acides gras libres d'accéder à leurs tissus cibles. Dans le tissu adipeux, les acides

gras sont emmagasinés. Dans les muscles strié et cardiaque, ils servent de source énergétique. Tel que mentionné précédemment, l'apolipoprotéine CII est un cofacteur essentiel à l'action de la lipoprotéine lipase tandis que l'apolipoprotéine CIII l'inhibe.

La lipoprotéine lipase est sensible aux variations hormonales comme celle reliées à l'insuline (ONG *et al.*, 1988 ; SEMENKOVICH *et al.*, 1989). L'insuline entraîne une augmentation de la synthèse de la LPL (KAWAKAMI *et al.*, 1986 ; ONG *et al.*, 1988 ; SEMENKOVICH *et al.*, 1989 ; SPOONER *et al.*, 1979). De plus, il a été montré que la masse post-héparine plasmatique de la lipoprotéine lipase était directement corrélée avec le degré de résistance à l'insuline: plus le sujet est résistant à l'insuline, plus la masse post-héparine de sa LPL est basse (MAHEUX *et al.*, 1997). Une autre étude a investigué l'effet de l'insulinothérapie sur les concentrations de la masse immunoréactive de la LPL du sérum et a observé une augmentation significative de la masse pré-héparine de la LPL après quatre semaines de traitement (MIYASHITA *et al.*, 2002). Dans cette même cohorte de sujets, il a été montré que la masse immunoréactive pré-héparine de la LPL dans le sérum était significativement diminuée chez des sujets diabétiques comparativement à celle des sujets normaux et que cette même masse était inversement corrélée avec l'hémoglobine glycosylée (MIYASHITA *et al.*, 2002). Ce groupe du Japon a aussi évalué la masse immunoréactive plasmatique de la LPL chez un autre groupe de sujets diabétiques (KOBAYASHI *et al.*, 2003). Ils ont observé des différences significatives entre les hommes et les femmes, les hommes ayant une masse immunoréactive plasmatique de la LPL significativement diminuée par rapport aux femmes. L'augmentation de la

masse de la LPL serait surtout d'ordre transcriptionnel (SEMENKOVICH *et al.*, 1989) et proviendrait principalement du tissu adipeux et du cœur (SEMENKOVICH *et al.*, 1989).

D'autres facteurs peuvent aussi influencer la masse pré-héparine de la LPL. Dans les médicaments hypolipémiants, le bezafibrate augmente considérablement la masse pré-héparine de la LPL chez des patients hypertriglycéridémiques (TOTSUKA *et al.*, 2000). Au contraire, l'atorvastatine entraîne une diminution de la masse pré-héparine de la LPL chez ce même type de sujets (KOBAYASHI *et al.*, 2001). L'obésité est un autre facteur pouvant influencer négativement la masse de la LPL (ECKEL, 1989 ; KERN, 1997). Dans une étude, il a été prouvé qu'il y avait une corrélation inversement proportionnelle entre la masse plasmatique pré-héparine de la LPL et le gras intra-abdominal (KOBAYASHI *et al.*, 2001). Des hormones autres que l'insuline, par exemple les oestrogènes, diminuent aussi l'expression de la LPL (HOMMA *et al.*, 2000).

Bien que la lipoprotéine lipase soit habituellement mesurée à la suite d'une injection intraveineuse d'héparine, il a été démontré qu'une fraction de la lipoprotéine lipase est associée avec les lipoprotéines circulantes du sérum et que la mesure de sa masse immunoréactive est possible sans nécessiter une injection d'héparine (PRUNETTA *et al.*, 2001). De plus, alors que la masse de la LPL existe dans le sérum pré-héparine, son activité lipolytique dans le sérum pré-héparine est plutôt faible, voire même à peine présente (KERN *et al.*, 1990 ; SHIRAI *et al.*, 1999). Aussi, la masse pré-

héparine de la lipoprotéine lipase est positivement corrélée avec son activité lipolytique post-héparine (ECKEL *et al.*, 1988) ainsi qu'avec sa masse plasmatique post-héparine (KOBAYASHI *et al.*, 2001). Dans les dernières années, plusieurs groupes de chercheurs ont d'ailleurs montré l'importance de mesurer la masse de la LPL dans le plasma sans injection d'héparine (KERN *et al.*, 1990 ; KOBAYASHI *et al.*, 2001 ; VILELLA *et al.*, 1993). C'est donc la masse plasmatique immunoréactive de la lipoprotéine lipase qui sera analysée pour ce projet et non son activité.

Tout comme pour la CETP, très peu d'études ont établi les effets de la diète sur la masse immunoréactive de la LPL chez des sujets diabétiques de type 2. Nous n'en avons trouvé aucune.

PROJET DE RECHERCHE

RATIONNELLE DE L'ÉTUDE

Le diabète de type 2 est un facteur de risque cardiovasculaire important associé à des triglycérides élevés et des concentrations plasmatiques faibles de cholestérol-HDL (ISSA et HANNA, 2003 ; SAVAGE et SAAD, 1993). Les concentrations plasmatiques de cholestérol-HDL sont contrôlées par la CETP et la LPL (GINSBERG, 1990 ; STEVENSON, 1998). Les deux sont produites par le tissu adipeux qui est clairement un organe jouant un rôle clé dans la physiopathologie du diabète de type 2 (GOODPASTER *et al.*, 2003). De plus, les mécanismes permettant leur régulation chez les sujets diabétiques ont été peu explorés jusqu'à maintenant. Plus spécifiquement, les effets de différentes diètes sur leur régulation ne sont pas bien connus. Notre hypothèse est qu'une diète riche en glucides à indices glycémiques bas et qu'une diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés pourraient modifier l'activité plasmatique de la CETP et la masse immunoréactive plasmatique de la LPL dans le diabète de type 2.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Le but du présent travail était de mieux comprendre l'influence d'une diète riche en glucides à indices glycémiques élevés (diète conventionnelle), une diète riche en glucides à indices glycémiques bas, et une diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés sur la CETP et la LPL dans le diabète de type 2. Ces deux protéines sont intimement liées au métabolisme des lipoprotéines plasmatiques et pourraient donc modifier le risque de maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2.

MÉTHODOLOGIE

CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les sujets étudiés dans le cadre de ce projet de recherche étaient des diabétiques de type 2 traités par la diète seulement. Les critères utilisés pour établir le diagnostic du diabète étaient ceux établis par l'Association canadienne du diabète en 1998 (MELTZER *et al.*, 1998) et se définissaient comme suit ; soit une glycémie à jeun le matin supérieure ou égale à 7.0 mmol/L, une glycémie au hasard dans la journée supérieure ou égale à 11.1 mmol/L accompagnée de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie et perte de poids), ou une glycémie deux heures après une charge de 75 grammes de glucose supérieure ou égale à 11.1 mmol/L. Le diagnostic du diabète de type 2 devait avoir été posé au moins deux mois avant la randomisation. Les sujets devaient être âgés entre 35 et 75 ans inclusivement, avoir un indice de masse corporelle entre 25 et 40 kg/m² et avoir une hémoglobine glycosylée inférieure ou égale à 9.1% (soit 130% de la limite supérieure de l'hémoglobine glycosylée dans notre institution).

Les sujets présentant l'un des critères suivants étaient exclus :

- Triglycérides > 10 mmol/L
- Pathologies systémiques sévères (hépatique, rénale ou cancéreuse)
- Allergies ou intolérances à des aliments de l'étude

- Usage d'agents antihyperglycémiques
- Événement cardiovasculaire, vasculaire cérébral ou chirurgie majeure dans les six derniers mois
- Désordre gastro-intestinal ou usage d'une médication altérant la motilité gastro-intestinale ou l'absorption de certains nutriments
- Usage de stéroïdes, drogue ou alcool
- Participation à un autre protocole de recherche
- Incapacité à suivre le protocole ou à donner un consentement éclairé
- Planifiant être absent pour plus de 8 semaines consécutives ou plus de 12 semaines au total dans l'année et ne croyant pas être en mesure de consommer les aliments de l'étude pendant cette période.

MÉTHODE DE RECRUTEMENT

Les sujets furent recrutés par les médecins de notre équipe de recherche en clinique externe. Ils étaient par la suite contactés par téléphone par la coordonnatrice du projet afin de fixer un premier rendez-vous. Comme il s'agissait d'une étude multicentrique, il y avait cinq centres au total (Sherbrooke, Montréal, Toronto, London, Edmonton).

PROCÉDURES

Il y avait au total 20 visites réparties sur 12 mois. Les visites avaient lieu environ toutes les deux à trois semaines où le participant devait venir pour une visite de routine au centre de recherche. Lors de ces visites, une glycémie capillaire à jeun était effectuée, le patient était pesé, sa tension artérielle était évaluée et on lui remettait les aliments tests. Le tableau 9 détaille la nature de ces visites.

À la première visite, les sujets potentiels recevaient une explication détaillée du formulaire de consentement. S'ils acceptaient de participer, ils donnaient leur consentement écrit puis un échantillon de sang était prélevé permettant l'analyse du glucose, de l'hémoglobine glycosylée, de la formule sanguine complète, des électrolytes, de l'urée, de la créatinine, des transaminases et des lipides sanguins (CT, C-HDL, C-LDL, triglycérides). L'histoire médicale et chirurgicale était vérifiée et un

examen physique complet était effectué par le médecin de l'étude, tout cela afin d'évaluer leur état de santé général et leur éligibilité à l'étude.

TABLEAU 9. CALENDRIER DES VISITES DE L'ÉTUDE

<i>Visite</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>	<i>11</i>	<i>12</i>	<i>13</i>	<i>14</i>	<i>15</i>	<i>16</i>	<i>17</i>	<i>18</i>	<i>19</i>	<i>20</i>
<i>Mois</i>				<i>0</i>				<i>3</i>				<i>6</i>				<i>9</i>				<i>12</i>
<i>Glycémie capillaire</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>
<i>Poids</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>
<i>Tension artérielle</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>
<i>Remise d'aliments tests</i>				<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>
<i>Journal alimentaire</i>				<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>
<i>HbA_{1c}</i>	<i>X</i>			<i>X</i>				<i>X</i>				<i>X</i>								<i>X</i>
<i>Bilan lipidique</i>	<i>X</i>			<i>X</i>				<i>X</i>				<i>X</i>								<i>X</i>
<i>CETP et LPL</i>				<i>X</i>																<i>X</i>
<i>Repas test</i>				<i>X</i>																<i>X</i>
<i>Examen physique</i>	<i>X</i>			<i>X</i>																<i>X</i>
<i>HGPO</i>	<i>X</i>							<i>X</i>				<i>X</i>							<i>X</i>	

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale.

À cette même visite, un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) consistait en l'administration de 75 grammes de glucose pris en moins de cinq minutes et des prises de sang étaient effectuées juste avant de boire la boisson, puis toutes les 30 minutes pendant une période de deux heures. Les prises de sang effectuées permettaient d'analyser le glucose et l'insuline afin de nous permettre de mesurer l'accroissement de l'aire sous la courbe pour ces deux facteurs du métabolisme du glucose. Ce test a été répété aux visites 3, 8, 12, et 19.

Les analyses de laboratoire pour ces échantillons étaient effectuées au laboratoire central du CHUS. Toutes les analyses de laboratoires subséquentes étaient effectuées par le laboratoire de l'université de Toronto à l'exception de l'activité plasmatique de la CETP et la masse immunoréactive de la LPL qui font l'objet du présent projet et qui ont été mesurées dans notre laboratoire.

À la deuxième visite, un échantillon sanguin était prélevé afin de confirmer le diagnostic de diabète de type 2. Le médecin de l'étude ainsi que l'omnipraticien du patient devaient minimiser les interventions pharmacologiques (changements ou ajout de médicaments concomitantes) afin d'éviter d'introduire des facteurs qui pourraient confondre les effets de la diète sur les différents paramètres analysés dans ce projet. Les médicaments étaient donc ajustés au début du projet pour un contrôle optimal. Le patient était aussi informé qu'il devait maintenir ses habitudes d'activités physiques tout au long du projet.

C'est à la quatrième visite que le patient était randomisé dans le groupe de diète qu'il a dû suivre pendant toute la durée du projet, soit 12 mois. À cette visite, les sujets repartaient pour la première fois avec une série d'aliments tests. Ils devaient consommer un nombre de portions pré-déterminé de ces aliments. Le nombre de portions que le patient devait consommer chaque jour était déterminé au préalable selon leur âge, leur sexe et leur poids. Pour la diète conventionnelle ainsi que la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles, ce nombre de portions représentait 55% de l'apport énergétique total sous forme de glucides, 30% sous forme de lipides et 15% sous forme de protéines. Les aliments riches en glucides de ces deux groupes étaient majoritairement composés de glucides à indices glycémiques élevés ou faibles selon le cas. Pour les sujets qui recevaient la diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés, le nombre de portions représentait environ 45% de l'apport énergétique total sous forme de glucides, la même proportion de protéines que les deux autres groupes soit 15% et 40% sous forme de lipides. Ces lipides étaient principalement sous forme de gras monoinsaturés.

À partir de cette visite, les sujets devaient remplir un journal alimentaire hebdomadaire dans lequel ils devaient inscrire le nombre d'aliments tests consommés chaque jour et le rapporter à chaque visite. Ce journal alimentaire hebdomadaire ainsi qu'un journal alimentaire de trois jours complété par le patient tous les trois mois, étaient vérifiés par la nutritionniste-diététiste afin qu'elle puisse motiver le patient, le conseiller et l'aider à atteindre l'objectif du nombre de portions fixé.

Enfin, les échantillons sanguins afin de mesurer l'activité plasmatique de la CETP ainsi que la masse immunoréactive plasmatique de la LPL étaient prélevés aux visites 4 et 20 à jeun.

MESURE DE LA CETP

Il faut d'abord spécifier que toutes les analyses pour la CETP et la LPL ont été faites en même temps en prenant soin de mettre un échantillon contrôle dans chaque essai pour minimiser la variation inter essais.

La mesure de l'activité plasmatique de la CETP a été effectuée sur le plasma des sujets prélevé le matin à jeun aux visites 4 et 20. Une trousse commerciale fut utilisée pour mesurer l'activité de la CETP (*Roar Biomedical*, New York). L'activité résulte du transfert effectué par la CETP de lipides neutres fluorescents réprimés à l'intérieur d'un donneur vers un accepteur. Brièvement, 1 μ l de plasma était ajouté à 5 μ l de donneurs, 5 μ l d'accepteurs et 240 μ l d'une solution tampon (10 mM tris, 150 mM NaCl, 2 mM EDTA, pH : 7.4) et incubé dans un bain pendant trois heures à 37 °C puis lu par un spectromètre à fluorescence avec des longueurs d'ondes d'excitation et d'émission de 465 nm et 535 nm respectivement.

Les valeurs de fluorescence ont été rapportées sur une courbe standard effectuée au préalable en ajoutant 5 μ l de donneurs à 2 ml d'isopropanol. Par la suite, des dilutions 1 : 2 ont été effectuées. Lorsque les lipides neutres fluorescents sont contenus dans les particules donneuses, ils sont réprimés. L'isopropanol permet l'extraction de ces lipides neutres, leur conférant ainsi une fluorescence. La courbe standard permet alors de convertir les unités de fluorescence en activité spécifique de transfert de la CETP contenue dans les échantillons. L'activité de la CETP fut exprimée en pmol/ μ l/h.

MESURE DE LA MASSE IMMUNORÉACTIVE DE LA LPL

La masse immunoréactive de la LPL a été analysée sur le plasma des sujets prélevé à jeun le matin aux visites 4 et 20. L'analyse de la masse immunoréactive de la LPL a été effectuée par une technique d'ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) permettant la mesure de la masse d'une protéine à l'aide d'anticorps liés à une matrice solide. La trousse utilisée pour la mesure de la masse immunoréactive de la LPL provenait de *Dainippon Pharmaceutical co.* (Osaka, Japon).

Brièvement, un échantillon de 25 µl du plasma était mélangé à 100 µl d'une solution stabilisatrice. De ce mélange, 100 µl étaient transférés dans des puits où des anticorps spécifiques à la LPL avaient été fixés au préalable. Les molécules de LPL présentes dans le plasma se sont fixées aux anticorps. La plaque fut agitée pendant 30 secondes puis incubée pendant 30 minutes à la température de la pièce. Par la suite, trois lavages furent effectués à l'aide de la solution de lavage afin d'enlever les molécules autres que la LPL non liées à l'anticorps. Une solution d'anticorps conjugués à une peroxydase, propres à la LPL, fut ensuite additionnée aux puits. Ce deuxième anticorps se fixe au complexe anticorps-LPL. La plaque fut une fois de plus agitée avant d'être à nouveau incubée. Des lavages furent à nouveau faits, cette fois afin d'enlever le surplus d'anticorps conjugués qui n'a pas réagi. Par la suite, 100 µl d'un substrat chimiluminescent furent ajoutés. La plaque fut conservée à l'abris de la lumière pendant 30 minutes toujours à la température ambiante. L'ajout de 100 µl de la solution d'arrêt mettait fin à la réaction. L'action combinée de la peroxydase et du

substrat chemiluminescent fut détectée par un spectrophotomètre à une longueur d'ondes de 492 nm. Les valeurs d'absorbance furent rapportées sur une courbe standard incluse dans la trousse. La masse immunoréactive de la LPL fut exprimée en ng/ml.

Certaines substances peuvent interférer avec cette mesure tels que les concentrations très élevées d'hémoglobine, bilirubine, triglycérides, créatinine ou acide urique.

Cette technique permet une quantification de la LPL à des concentrations aussi petites que 3.6 ng/ml. La reproductibilité a été établie à 95%. Il est important de noter que cette technique permet la détection de la masse immunoréactive de la LPL et non l'activité de cette dernière. Tel qu'expliqué précédemment, plusieurs études ont utilisé la masse plutôt que l'activité de la LPL (KERN *et al.*, 1990 ; KOBAYASHI *et al.*, 2001 ; VILELLA *et al.*, 1993).

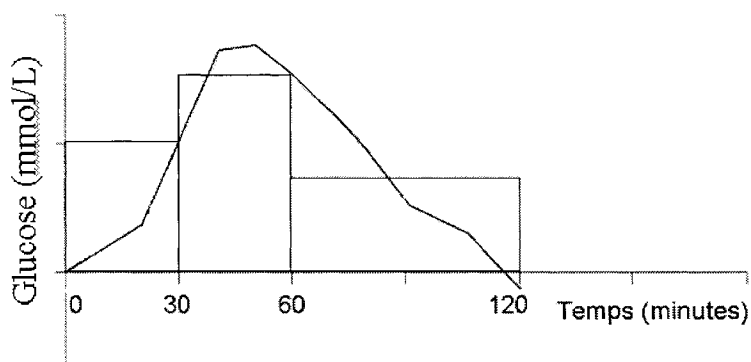
ANALYSES STATISTIQUES

Des analyses statistiques descriptives ont été effectuées pour chaque variable, au début, pendant et à la fin du projet afin de nous donner une idée globale des résultats de l'étude. Ces analyses comptaient les moyennes, les écart-types, et dans certains cas, les écart-types de la moyenne et les proportions. Nous avons aussi calculé la variation dans le temps [le delta (Δ)] en valeur absolue des différentes variables ainsi que le pourcentage de variation lorsque cette variation était significative. Nous avons calculé l'accroissement de l'aire sous la courbe pour le glucose et l'insuline, selon la méthode trapézoïdale.

Accroissement de l'aire sous la courbe ($\text{mmol}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$) =

$$[(t_{30}-t_0)\cdot(g_0+g_{30})/2 + (t_{60}-t_{30})\cdot(g_{30}+g_{60})/2 + (t_{120}-t_{60})\cdot(g_{60}+g_{120})/2] - [g_0\cdot(t_{120}-t_0)]$$

où t := temps (heure)
 g := glycémie (mmol/L)



Comme la majorité des variables impliquées dans les analyses des objectifs de cette étude étaient des variables continues et que le nombre de sujets supposait la normalité des données et des différentes variables, nous avons utilisé des tests statistiques paramétriques. Tous les tests ont été effectués à un seuil de signification de 0.05. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel de statistiques Windows SPSS® (SPSS Inc., Chicago).

Nous avons d'abord comparé les valeurs de départ entre les trois diètes, les valeurs après le traitement, ainsi que les variations entre le début et la fin en utilisant une analyse de variance (ANOVA) à un facteur, soit la diète. Nous avons aussi fait des comparaisons entre les valeurs de départ et les valeurs post-traitement dans un même groupe par un test de t pour groupes appariés. Dans les cas où les données étaient mises en proportion, nous avons fait des analyses de χ^2 .

Puisque l'insulinorésistance est un facteur important du diabète de type 2, nous avons calculé l'indice de résistance à l'insuline à partir du test d'hyperglycémie provoquée par voie orale de deux heures. Nous avons calculé la variation de l'insuline entre le temps 30 minutes et le temps 0 et nous l'avons divisé par la variation du glucose entre le temps 30 minutes et le temps 0. Ce ratio se nomme index insulino-génique [30'] (SELTZER *et al.*, 1967). Plus ce ratio est élevé, plus le degré de résistance à l'insuline est important.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DES SUJETS

Le tableau 10 rapporte les caractéristiques des sujets qui ont participé à la présente étude. On peut apprécier le fait que les trois groupes étaient comparables pour ce qui est de la proportion homme : femme, l'âge, le poids ou l'indice de masse corporelle. De plus, le poids est demeuré inchangé tout au long de l'étude (données non présentées).

TABLEAU 10. CARACTÉRISTIQUES DES SUJETS

	Diète conventionnelle (n=39)	Diète à indices glycémiques faibles (n=43)	Diète riche en gras monoinsaturés (n=46)	Valeur P [§]
Sexe (H:F)	21 : 18	15 : 28	27 : 19	NS
Âge (ans)	61 ± 8	61 ± 7	59 ± 9	NS
Poids (kg)	86.7 ± 14.0	83.8 ± 14.8	89.0 ± 14.6	NS
IMC (kg/m ²)	30.7 ± 4.2	31.6 ± 4.8	31.5 ± 4.0	NS

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type pour toutes les variables à l'exception du sexe.

§ Analyse de variance à un facteur (ANOVA) pour toutes les variables, à l'exception du sexe (analyse de Chi²).

Comme la prise de médication peut être un facteur confondant, nous l'avons examinée et n'avons détecté aucune différence significative à travers les trois groupes

(tableau 11). La proportion de patients faisant l'usage d'une médication pour le cholestérol, la pression artérielle, la thyroïde ou ayant une hormonothérapie de remplacement ainsi que le nombre de changements du dosage ou du type de médication (données non présentées) ont été vérifiées et n'étaient pas significativement différentes entre les groupes. Nous avons sous-catégorisé la médication hypocholestérolémiante en séparant les patients prenant un fibrate, une statine ou les deux (données non présentées). Encore une fois, il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes.

TABLEAU 11. MÉDICATION CONCOMITANTE

	Diète conventionnelle (%)	Diète à indices glycémiques faibles (%)	Diète riche en gras monoinsaturés (%)	Valeur p [§]
Hypocholestérolémiants	48.7	51.2	47.8	NS
Hypotenseurs	53.8	48.8	50.0	NS
Thyroïde	12.8	13.9	8.7	NS
Hormonothérapie	15.4	9.3	8.7	NS

§ Analyse de Chi²

PARAMÈTRES GLUCIDIQUES

Même si l'objectif principal de la présente étude portait sur les variations de la CETP et de la LPL, il est opportun de présenter les effets des trois diètes sur le contrôle glycémique. Nous avons donc évalué l'effet des diètes sur l'hémoglobine glycosylée. Au départ, aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes (tableau 12). À la fin des 12 mois, nous avons observé une augmentation significative de l'hémoglobine glycosylée dans les trois groupes de sujets. L'augmentation de l'hémoglobine glycosylée n'était pas différente à travers les trois diètes.

TABLEAU 12. EFFET DES DIÈTES SUR L'HÉMOGLOBINE A_{1c}

	Diète conventionnelle (n=39)	Diète à indices glycémiques faibles (n=43)	Diète riche en gras monoinsaturés (n=46)	Valeur p [§]
Départ	6.08 ± 0.62	6.17 ± 0.68	6.17 ± 0.66	NS
12 mois	6.47 ± 0.70	6.66 ± 1.15	6.66 ± 1.03	NS
Δ	0.38 ± 0.55 [†] (+6.6%)	0.49 ± 0.81 [†] (+7.8%)	0.49 ± 0.71 [†] (+7.9%)	NS

Les données sont en moyenne ± écart-type (%).

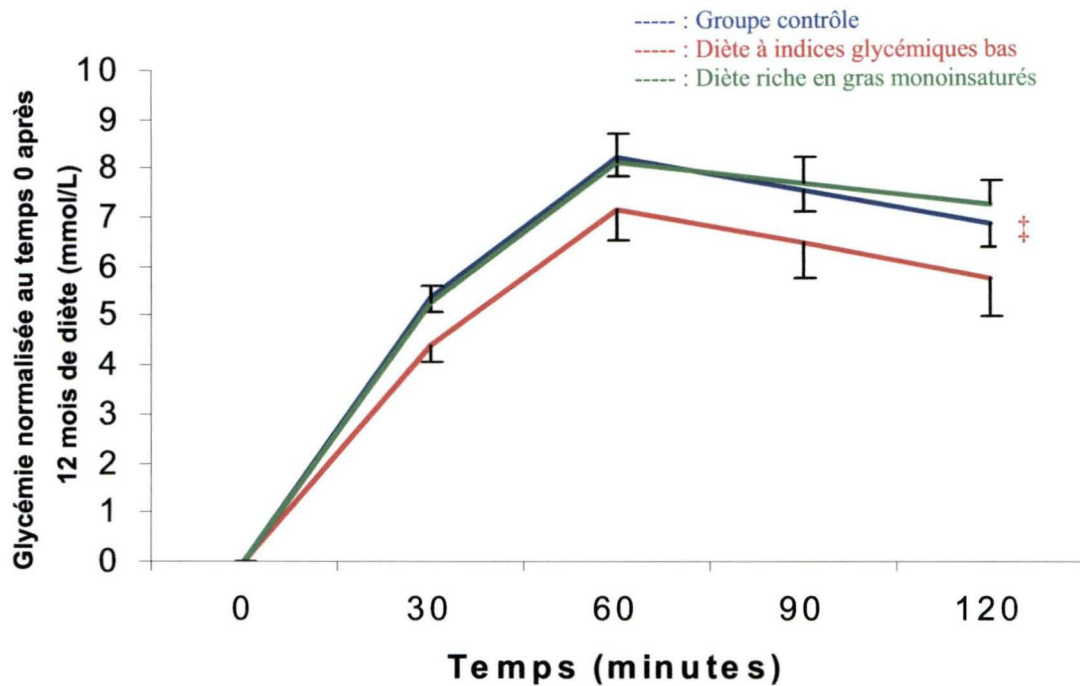
§ Analyse de variance à un facteur (ANOVA).

† Test de t pour groupes appariés.

La même chose a été vue pour la glycémie à jeun (données non présentées). Notre étude a montré que les diètes étaient associées avec une augmentation significative de la glycémie à jeun après 12 mois et ce changement n'était pas différent d'une diète à l'autre. Nous voulions aussi évaluer l'effet des diètes sur l'accroissement de l'aire

sous la courbe du glucose après un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale de deux heures (figure 13).

Figure 13. Effet des diètes sur l'accroissement de l'aire sous la courbe du glucose pendant une hyperglycémie provoquée par voie orale de deux heures (75 g glucose)



Les données sont en moyenne \pm écart-type de la moyenne normalisées pour le temps 0.

† Par un test de t pour groupes indépendants, différence significative entre le groupe contrôle et la diète à indice glycémique faible ($p \leq 0.05$).

Les échantillons sanguins étaient prélevés après un jeûne de 12 heures.

Au départ, il n'y avait aucune différence significative entre les trois groupes de diètes.

Bien que les données ne sont pas présentées ici, les courbes se superposaient entièrement au temps 0. Après un an de traitement, on a détecté des différences entre

les groupes (figure 13). Par un test de t pour groupes indépendants, on a détecté une différence significative entre la diète riche en glucides à indices glycémiques élevés (groupe contrôle) et la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles ($p \leq 0.05$). La diète riche en glucides à indices glycémiques faibles montrait un accroissement de l'aire sous la courbe du glucose significativement inférieur au groupe contrôle. De plus, bien que non illustré ici, la diète riche en glucides à indices glycémiques élevés montrait une glycémie plus élevée entre le début et la fin du traitement ($p = 0.05$, test de t pour groupes appariés).

Comme le contrôle glycémique est étroitement lié à la sensibilité à l'insuline et aux concentrations plasmatiques d'insuline, le tableau 13 montre que les diètes expérimentales n'ont pas eu d'effets sur l'insuline à jeun.

TABLEAU 13. EFFET DES DIÈTES SUR L'INSULINE À JEUN

	Diète conventionnelle (n=39)	Diète à indices glycémiques faibles (n=43)	Diète riche en gras monoinsaturés (n=46)	Valeur P^{\S}
Départ	63 ± 27	58 ± 42	55 ± 35	NS
12 mois	65 ± 32	87 ± 116	62 ± 31	NS
Δ	3 ± 26	31 ± 115	8 ± 32	NS

Les données sont en moyenne ± écart-type (pmol/L).

\S Analyse de variance à un facteur (ANOVA).

Les échantillons sanguins étaient prélevés après un jeûne de 12 heures.

Quant à l'insuline mesurée après une charge orale en glucose (tableau 14), on peut noter que la diète à indices glycémiques faibles a eu tendance à diminuer l'aire sous la courbe de l'insuline alors que la diète riche en gras monoinsaturés l'a augmenté ($p<0.05$).

TABLEAU 14. ACCROISSEMENT DE L'AIRES SOUS LA COURBE DE L'INSULINE PENDANT L'HGPO 75 G

	Diète conventionnelle (n=39)	Diète à indices glycémiques faibles (n=43)	Diète riche en gras monoinsaturés (n=46)	Valeur P [§]
Départ	433 ± 259	425 ± 295	363 ± 338	NS
12 mois	453 ± 276	366 ± 303	423 ± 407	NS
Δ	-6 ± 225	-66 ± 215	98 ± 329	p<0.05

Les données sont en moyenne ± écart-type (pmol•h/L).

§ Analyse de variance à un facteur (ANOVA).

Les échantillons sanguins étaient prélevés après un jeûne de 12 heures.

Afin de mesurer l'insulinorésistance, nous avons calculé la variation de l'insuline entre le temps 30 minutes et le temps 0 et l'avons divisé par la variation du glucose entre le temps 30 minutes et le temps 0. Donc, plus ce ratio est élevé, plus le degré de résistance à l'insuline est important. Nos résultats montrent qu'au départ, ce ratio était le même entre les trois groupes de diètes (tableau 15). Après 12 mois de traitement, aucune des diètes n'a montré de changement de la résistance à l'insuline. Les effets à long terme de la diète semblaient avoir peu d'impact sur le degré de résistance à l'insuline.

TABEAU 15. EFFET DES DIÈTES SUR LE RATIO INSULINE/GLUCOSE PLASMATIQUE

	Diète conventionnelle (n=39)	Diète à indices glycémiques faibles (n=43)	Diète riche en gras monoinsaturés (n=46)	Valeur P [§]
Départ	27.3 ± 21.2	28.7 ± 24.2	23.7 ± 18.2	NS
12 mois	29.2 ± 21.2	38.1 ± 41.6	24.0 ± 20.5	NS
Δ	0.7 ± 19.2	6.7 ± 43.9	2.8 ± 19.9	NS

Les données sont en moyenne ± écart-type (x 10⁻⁶).

§ Analyse de variance à un facteur (ANOVA).

Les échantillons sanguins étaient prélevés après un jeûne de 12 heures.

En effet, les changements des concentrations plasmatiques des différents paramètres glucidiques auraient peut-être été trop subtils pour être détectés, soit à jeun ou lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale. S'ils avaient été mesurés suite à un repas représentatif de la diète usuelle plutôt que lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale, il est possible qu'une différence plus significative ait été détectée entre les groupes.

PARAMÈTRES LIPIDIQUES

Comme les sujets diabétiques ont davantage de risques de mourir d'une maladie cardiovasculaire, les effets des diètes sur les variables lipidiques furent évalués. Nous avons mesuré leurs effets sur le cholestérol total, le cholestérol-LDL, le cholestérol-HDL ainsi que les triglycérides plasmatiques. Le cholestérol total et le cholestérol-LDL étaient les mêmes à travers les trois groupes avant le début de l'étude diète (tableaux 16 et 17). Après 12 mois de traitement, nous n'avons détecté aucune différence significative sur ces deux paramètres (CT et C-LDL).

TABLEAU 16. EFFET DES DIÈTES SUR LE CHOLESTÉROL TOTAL

	Diète conventionnelle (n=39)	Diète à indices glycémiques faibles (n=43)	Diète riche en gras monoinsaturés (n=46)	Valeur P [§]
Départ	4.68 ± 0.94	5.09 ± 1.02	5.00 ± 0.85	NS
12 mois	4.75 ± 0.98	5.04 ± 0.93	5.07 ± 1.04	NS
Δ	0.06 ± 0.63	-0.04 ± 0.91	0.06 ± 0.62	NS

Les données sont en moyenne ± écart-type (mmol/L).

§ Analyse de variance à un facteur (ANOVA).

Les échantillons sanguins étaient prélevés après un jeûne de 12 heures.

TABLEAU 17. EFFET DES DIÈTES SUR LE CHOLESTÉROL-LDL

	Diète conventionnelle (n=39)	Diète à indices glycémiques faibles (n=43)	Diète riche en gras monoinsaturés (n=46)	Valeur P [§]
Départ	2.64 ± 0.81	2.99 ± 0.95	3.00 ± 0.70	NS
12 mois	2.67 ± 0.83	2.87 ± 0.78	2.98 ± 0.73	NS
Δ	0.02 ± 0.60	-0.12 ± 0.84	-0.03 ± 0.63	NS

Les données sont en moyenne ± écart-type (mmol/L).

§ Analyse de variance à un facteur (ANOVA).

Les échantillons sanguins étaient prélevés après un jeûne de 12 heures.

Comme des études faites sur de courtes périodes avaient montré des variations du cholestérol-HDL par la diète et que ce type de cholestérol est un facteur protégeant des maladies cardiovasculaires, nous avons évalué les effets sur 12 mois des trois diètes sur celui-ci. Au départ, les concentrations plasmatiques du cholestérol-HDL étaient les mêmes à travers les trois groupes (tableau 18). Les analyses statistiques nous ont permis de détecter une augmentation de 4% du cholestérol-HDL pour les sujets traités par la diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés entre le début et la fin du traitement. Cette différence était statistiquement significative par un test de t pour groupes appariés ($p \leq 0.05$).

La figure 14 montre que nous avons aussi détecté une différence significative entre la diète riche faible en glucides mais riche en gras monoinsaturés et la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles après trois mois de traitement ($p \leq 0.05$). La

concentration plasmatique du cholestérol-HDL était significativement plus élevée dans le groupe traité par la diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés. Par ailleurs, une différence significative entre le groupe contrôle et le groupe consommant la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles a été détectée à six mois pour le cholestérol-HDL.

TABLEAU 18. EFFET DES DIÈTES SUR LE CHOLESTÉROL-HDL

	Diète conventionnelle (n=39)	Diète à indices glycémiques faibles (n=43)	Diète riche en gras monoinsaturés (n=46)	Valeur P [§]
Départ	1.17 ± 0.30	1.25 ± 0.29	1.13 ± 0.25	NS
12 mois	1.19 ± 0.27	1.22 ± 0.25	1.17 ± 0.27	NS
Δ	0.09 ± 0.16	-0.03 ± 0.25	0.04 ± 0.13 [†] (4.2%)	NS

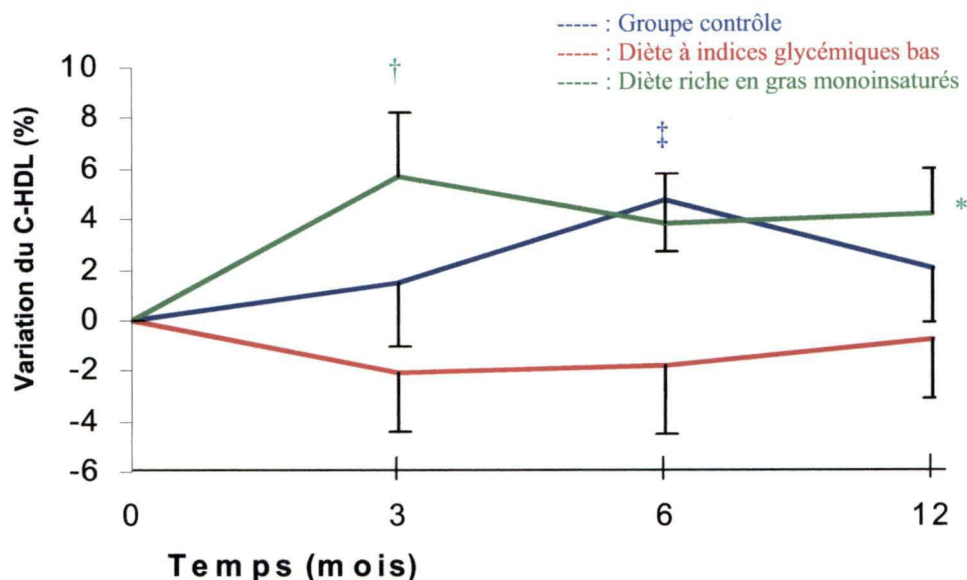
Les données sont en moyenne ± écart-type (mmol/L).

§ Analyse de variance à un facteur (ANOVA).

† Test de t pour groupes appariés.

Les échantillons sanguins étaient prélevés après un jeûne de 12 heures.

Figure 14. Effet des diètes sur la variation du C-HDL (%) depuis le début de la période de traitement



Les données sont en moyenne \pm écart-type de la moyenne, normalisées et ramenées à 0 pour la visite initiale.

* Par un test de t pour groupes appariés, augmentation significative entre le temps 0 et 12 mois pour le groupe riche en gras monoinsaturés ($p \leq 0.05$).

† Par un test de t pour groupes indépendants, différence significative entre la diète à indices glycémiques bas et celle riche en gras monoinsaturés ($p \leq 0.05$).

‡ Par un test de t pour groupes indépendants, différence significative entre la diète contrôle et celle à indices glycémiques bas ($p \leq 0.05$).

Les échantillons sanguins étaient prélevés après un jeûne de 12 heures.

Les résultats obtenus pour les triglycérides sont montrés au tableau 19. Au départ, il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes de diètes. Après 12 mois de traitement, nous avons détecté une différence significative pour le groupe consommant la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles par rapport au temps 0 par un test de t pour groupes appariés ($p \leq 0.05$). Cette diète a entraîné une augmentation significative de la concentration plasmatique des triglycérides.

TABLEAU 19. EFFET DES DIÈTES SUR LES TRIGLYCÉRIDES

	Diète conventionnelle (n=39)	Diète à indices glycémiques faibles (n=43)	Diète riche en gras monoinsaturés (n=46)	Valeur P [§]
Départ	1.92 ± 0.91	1.86 ± 0.85	1.91 ± 1.25	NS
12 mois	2.06 ± 1.13	2.10 ± 0.84	2.00 ± 1.12	NS
Δ	0.14 ± 0.82	0.24 ± 0.76 [†] (18.7%)	0.10 ± 0.81	NS

Les données sont en moyenne ± écart-type (mmol/L).

§ Analyse de variance (ANOVA à un facteur).

† Test de t pour groupes appariés.

Les échantillons sanguins étaient prélevés après un jeûne de 12 heures.

ACTIVITÉ PLASMATIQUE DE LA CETP

L'activité plasmatique de la CETP n'était pas significativement différente entre les trois groupes de diète avant le traitement (tableau 20). Après 12 mois de traitement par la diète, nos résultats ont montré une augmentation dans les trois groupes. On a cependant observé une augmentation significative par un test de t pour groupes appariés de son activité dans le groupe consommant la diète contrôle ($p \leq 0.05$) mais encore davantage dans le groupe consommant la diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés ($p \leq 0.005$).

TABLEAU 20. EFFET DES DIÈTES SUR L'ACTIVITÉ PLASMATIQUE DE LA CETP

	Diète conventionnelle (n=24)	Diète à indices glycémiques faibles (n=28)	Diète riche en gras monoinsaturés (n=29)	Valeur P [§]
Départ	40.89 ± 15.85	39.11 ± 15.98	31.07 ± 16.03	NS
12 mois	46.59 ± 16.65	41.59 ± 15.21	39.05 ± 16.48	NS
Δ	5.70 ± 10.51 [†] (+21.2%)	2.45 ± 15.21	7.99 ± 12.77 [†] (+51.9%)	NS

Les données sont en moyenne ± écart-type (pmol·h/μL).

§ Analyse de variance à un facteur (ANOVA).

† Test de t pour groupes appariés.

Les échantillons sanguins étaient prélevés après un jeûne de 12 heures.

MASSE IMMUNORÉACTIVE PLASMATIQUE DE LA LPL

La LPL était la deuxième protéine qui nous intéressait pour ce projet. Comme indiqué au tableau 21, les trois groupes avaient des concentrations plasmatiques de la masse immunoréactive de la LPL semblables au départ. Après 12 mois de traitement, les concentrations plasmatiques de la masse de la LPL avaient significativement diminuées avec la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles ($p \leq 0.01$) et la diète riche en gras monoinsaturés ($p \leq 0.01$). Il n'y avait pas de changements observés avec la diète contrôle. De plus, il n'y avait aucune différence significative entre les groupes en ajoutant des cofacteurs tels que le sexe, le poids corporel ou la prise concomitante d'agents hypolipémiants (données non illustrées).

TABLEAU 21. EFFET DES DIÈTES SUR LA MASSE IMMUNORÉACTIVE PLASMATIQUE DE LA LPL

	Diète conventionnelle (n=24)	Diète à indices glycémiques faibles (n=28)	Diète riche en gras monoinsaturés (n=29)	Valeur P [§]
Départ	35.90 ± 16.08	46.67±19.56	40.45±19.60	NS
12 mois	35.40 ± 15.70	38.76±19.69	33.59±16.68	NS
Δ	-0.50±11.69	-6.72±14.50 [†] (-13.1%)	-6.86±13.27 [†] (-10.8%)	NS

Les données sont en moyenne ± écart-type (ng/ml).

§ Analyse de variance à un facteur (ANOVA).

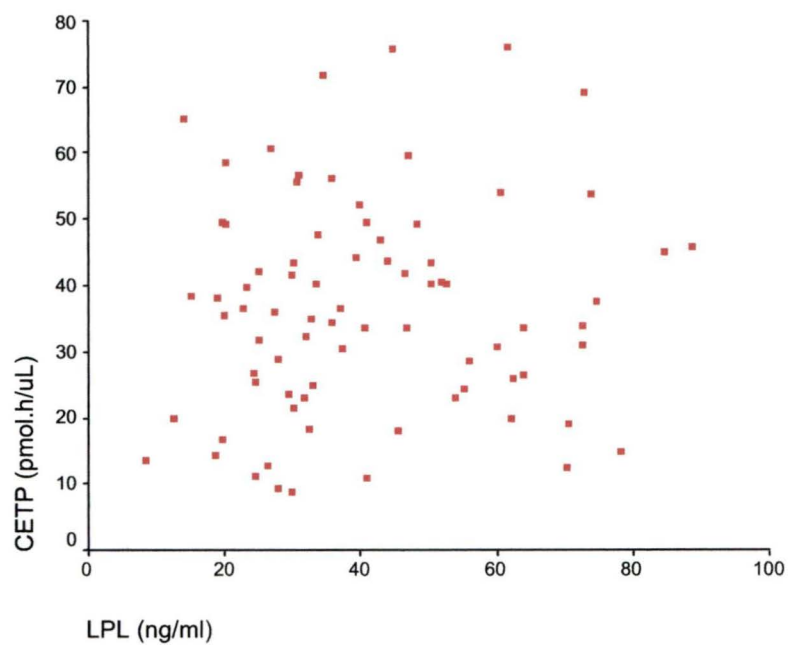
† Test de t pour groupes appariés.

Les échantillons sanguins étaient prélevés après un jeûne de 12 heures.

CORRÉLATION ENTRE LA CETP ET LA LPL

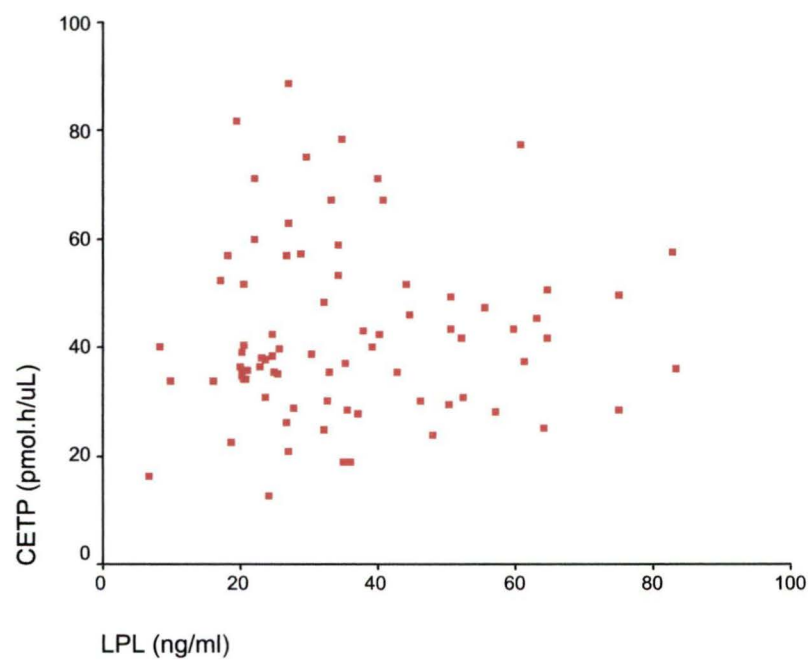
Comme ces protéines sont toutes les deux produites par le tissu adipeux, et possiblement sous le contrôle de l'insuline, la corrélation entre l'activité plasmatique de la CETP et la masse immunoréactive plasmatique de la LPL a été examinée dans la présente étude. Par un test de Pearson, nos résultats n'ont malheureusement pas démontré de corrélation significative ni au temps 0 (R=0.08 ; p=NS), ni à 12 mois (R=-0.03 ; p=NS). Ces corrélations sont présentées aux figures 15 et 16.

Figure 15. Corrélation entre la CETP et la LPL au temps 0



Test de Pearson $R=0.08$ ($p=NS$)

Figure 16. Corrélation entre la CETP et la LPL à 12 mois



Test de Pearson $R= - 0.03$ ($p=NS$)

DISCUSSION

Cette étude a été effectuée afin d'évaluer les effets de trois diètes différentes sur la CETP et la LPL chez des sujets avec diabète de type 2. Cette étude était la première, à notre connaissance, à comparer les effets à long terme d'une diète riche en glucides à indices glycémiques élevés (diète conventionnelle), une diète riche en glucides à indices glycémiques faibles et une diète faible en glucides et riche en acides gras monoinsaturés sur le contrôle métabolique du diabète de type 2 et l'expression de ces deux protéines étroitement impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines.

Les résultats décrits dans ce mémoire peuvent nous permettre d'avancer des hypothèses sur les mécanismes qui pourraient réguler l'activité plasmatique de la CETP et la masse immunoréactive plasmatique de la LPL suite à des interventions diététiques chez des diabétiques de type 2. Dans la présente section, nous discuterons des résultats obtenus pour les paramètres glycémiques et lipidiques et, nous les comparerons avec les données disponibles dans la littérature. Nous discuterons également des difficultés qui découlent des résultats obtenus avec la présente étude et des discordances entre ce qui a été observé et ce qui a été publié dans la littérature. Par la suite, nous discuterons des effets des diètes sur l'activité plasmatique de la CETP et la masse immunoréactive plasmatique de la LPL, qui ont toutes les deux été mesurées à jeun.

RETOUR SUR LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

En général, les études faites jusqu'à ce jour ont établi que la consommation d'une diète riche en glucides à indices glycémiques bas diminuait l'hémoglobine glycosylée et/ou la fructosamine et donc, améliorait le contrôle glycémique des diabétiques de type 2 (BRAND-MILLER *et al.*, 2003). Une seule étude n'a montré aucun changement de l'hémoglobine glycosylée (LUSCOMBE *et al.*, 1999). Dans les études comparant la diète à indices glycémiques bas à la diète riche en glucides à indices glycémiques élevés (diète conventionnelle), les variations des paramètres lipidiques observées étaient soit des diminutions du cholestérol total (FONTVIEILLE *et al.*, 1992 ; FROST *et al.*, 1994 ; JENKINS *et al.*, 1988 ; WOLEVER *et al.*, 1992), du cholestérol-LDL (HEILBRONN *et al.*, 2002 ; JÄRVI *et al.*, 1999) ou des deux (RIZKALLA *et al.*, 2004). On a aussi pu observer dans certaines études une diminution des concentrations plasmatiques de triglycérides (HEILBRONN *et al.*, 2002 ; WOLEVER *et al.*, 1992) ainsi qu'une amélioration des concentrations plasmatiques du cholestérol-HDL (LUSCOMBE *et al.*, 1999).

Les études comparant la diète conventionnelle à une diète faible en glucides mais riche en acides gras monoinsaturés ont rarement observé de changements sur le contrôle glycémique à l'exception d'une seule étude qui a montré une amélioration de l'hémoglobine glycosylée (GARG *et al.*, 1988). Certaines ont par contre montré des augmentations du cholestérol-HDL (LUSCOMBE *et al.*, 1999), des diminutions des

triglycérides plasmatiques (GARG *et al.*, 1994 ; LERMAN-GARBER *et al.*, 1994) ou des effets positifs sur les deux paramètres (GARG *et al.*, 1988 ; PARILLO *et al.*, 1992). D'autres études ont montré une diminution du cholestérol total (GARG *et al.*, 1988) ou une diminution du cholestérol-LDL (GERHARD *et al.*, 2004). Outre les effets positifs observés, des études ont montré une diminution du cholestérol-HDL (GERHARD *et al.*, 2004) ou une augmentation du cholestérol-LDL (PARILLO *et al.*, 1992 ; RASMUSSEN *et al.*, 1993).

RÉSULTATS OBTENUS DANS LA PRÉSENTE ÉTUDE

La diète de référence utilisée dans la présente étude était la diète riche en glucides à indices glycémiques élevés comme elle est proche de la diète conventionnelle nord-américaine. Nous discuterons en premier lieu de l'impact des diètes sur le métabolisme du glucose, puis de l'impact des diètes sur le métabolisme des lipoprotéines. De plus, l'impact de chaque diète sera illustré au moyen d'une figure intégrative.

EFFETS DES DIÈTES SUR LES PARAMÈTRES GLUCIDIQUES

Notre étude a montré que toutes les diètes étaient associées avec une augmentation significative de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glycosylée après 12 mois ; ce changement n'était cependant pas différent d'une diète à l'autre. Une diminution du glucose à jeun n'est habituellement pas observée dans les études évaluant les effets d'une diète riche en glucides à indices glycémiques faibles (JIMENEZ-CRUZ *et al.*, 2003 ; LUSCOMBE *et al.*, 1999) ou dans les études évaluant les effets d'une diète faible en glucides et riche en acides gras monoinsaturés (GERHARD *et al.*, 2004 ; RODRIGUEZ-VILLAR *et al.*, 2003). Les résultats de notre étude ne sont donc pas différents de ce qui avait été vu auparavant.

En évaluant l'effet des diètes sur l'accroissement de l'aire sous la courbe du glucose après un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale de deux heures, nous avons observé une diminution de l'accroissement de l'aire sous la courbe du glucose après 12 mois dans le groupe consommant la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles par rapport au groupe consommant la diète conventionnelle. Ceci est en accord avec ce qui a été récemment observé par un groupe australien (HEILBRONN *et al.*, 2002). Dans cette étude, l'hémoglobine glycosylée n'avait cependant pas été influencée significativement par rapport au groupe contrôle.

L'augmentation observée de l'hémoglobine glycosylée avec les trois diètes est probablement la conséquence de la détérioration métabolique naturelle du diabète de type 2 (NISKANEN *et al.*, 1994 ; UKPDS, 1998). Les effets généralement positifs sur l'hémoglobine glycosylée ou la fructosamine observés dans la littérature avec la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles étaient observés sur une plus courte période (FROST *et al.*, 1994 ; JÄRVI *et al.*, 1999 ; RIZKALLA *et al.*, 2004). Notre étude n'a pas pu confirmer les effets de cette diète sur l'hémoglobine glycosylée après une année d'intervention. Outre le fait que l'adhérence à plus long terme à des manipulations diététiques est généralement difficile (KUSHNER, 1993), il y a d'autres raisons qui peuvent être évoquées. Nos sujets de recherche étaient notamment bien contrôlés ($HbA_{1c}=6.1\%$). Il est aussi possible que les interventions diététiques n'aient pas été suffisamment agressives. Enfin, il est possible que notre échantillon n'ait pas été suffisant pour détecter une petite différence sur l'hémoglobine glycosylée.

EFFETS DES DIÈTES SUR LES PARAMÈTRES LIPIDIQUES

La diète riche en glucides à indices glycémiques faibles a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de triglycérides. Théoriquement, cette diète devrait entraîner une diminution de la synthèse hépatique des VLDL (GINSBERG, 1987) et donc, une diminution de la concentration plasmatique des triglycérides comme l'avaient suggéré quelques données dans la littérature (HEILBRONN *et al.*, 2002 ; WOLEVER *et al.*, 1992). Les mécanismes pathophysiologiques qui sous-tendent l'élévation des triglycérides observée dans la présente étude peuvent être regroupés sous deux grands thèmes.

Premièrement, on peut avancer que la diète à indices glycémiques bas entraîne une augmentation de la production hépatique de VLDL. Il a été observé que les diètes riches en glucides, indépendamment de leur indice glycémique, avaient tendance à élever les triglycérides plasmatiques (McCARTY, 2004). Bien que ces proportions n'aient pas été mesurées précisément, la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles contenait environ 55% de l'apport énergétique quotidien en glucides comparativement à la diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés qui n'en contenait que 45%. Deuxièmement, la diète riche en glucides à indices glycémiques bas pourrait être associée à une réduction du catabolisme périphérique. Comme ici la masse immunoréactive plasmatique de la LPL était significativement abaissée, ceci pourrait entraîner une diminution de l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons et des VLDL présents dans la circulation. Ainsi, la clairance des triglycérides pourrait être diminuée. Cela pourrait donc expliquer l'augmentation des niveaux plasmatiques

de triglycérides observée avec la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles. On croit que la raison pour laquelle les triglycérides sont demeurés inchangés dans la diète riche en gras monoinsaturés malgré la diminution des niveaux plasmatiques de LPL est que cette diète entraînerait une diminution de la production hépatique de VLDL.

On sait aussi que l'insuline est l'un des plus puissants régulateurs de la LPL (ECKEL *et al.*, 1984 ; ONG *et al.*, 1988 ; SEMENKOVICH *et al.*, 1989). Au départ, on avait prévu que cette diète entraînerait une diminution des besoins en insuline comme l'avait montré les études antérieures (JÄRVI *et al.*, 1999 ; RIZKALLA *et al.*, 2004). En théorie, la quantité d'insuline requise pour l'absorption du glucose des aliments à indices glycémiques faibles devrait être relativement plus basse (LUDWIG, 2002). Contrairement à ce qu'on s'attendait, nous n'avons constaté aucun changement en ce qui a trait à l'insuline. Par contre, les changements des concentrations plasmatiques en insuline auraient peut-être été trop subtils pour être détectés, soit à jeun ou lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Si l'insuline avait été mesurée sur une période de 24 heures, il est possible qu'une différence ait été détectée entre les groupes. Cette variation entre les groupes consommant la diète conventionnelle et la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles aurait notamment pu être davantage significative si elle avait été mesurée pendant une journée type de la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles.

Une étude a montré récemment que la masse immunoréactive de la LPL était inversement corrélée à l'hémoglobine glycosylée (MIYASHITA *et al.*, 2002). Cette corrélation n'était pas significative avec les données de notre étude. Cependant, bien que les changements de la masse de la LPL n'étaient pas statistiquement significatifs entre les trois groupes de diètes, on a pu observer qu'elle avait une tendance à diminuer à travers les trois groupes de diètes alors que l'hémoglobine glycosylée avait augmentée significativement. Indépendamment de la détérioration du contrôle glycémique, la réduction de la LPL pourrait se faire tant au niveau du tissu adipeux que du muscle. Comme la LPL adipocytaire est sous le contrôle de l'insuline, on pourrait émettre l'hypothèse que la réduction se soit faite surtout au niveau du tissu adipeux.

Notons que pour ce projet, nous avons mesuré la masse immunoréactive de la LPL et non son activité et ce, sans injection d'héparine. Il a été prouvé que la masse pré-héparine de la LPL était positivement corrélée avec son activité lipolytique post-héparine (ECKEL *et al.*, 1988). De plus en plus d'études mesurent aussi la masse de la LPL plutôt que son activité et ce, sans injection d'héparine préalable (KERN *et al.*, 1990 ; KOBAYASHI *et al.*, 2001 ; VILELLA *et al.*, 1993).

Les niveaux plasmatiques de triglycérides sont demeurés inchangés avec la diète faible en glucides et riche en acides gras monoinsaturés. C'est ce qui a été observé dans certaines études antérieurement (GERHARD *et al.*, 2004 ; LERMAN-GARBER *et al.*, 1994 ; PARILLO *et al.*, 1992 ; RASMUSSEN *et al.*, 1993). Nous ne sommes

pas concentrés, dans la présente étude sur les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'absence de changement des triglycérides. Il est par contre possible d'avancer l'hypothèse que cette diète entraîne une diminution de la production hépatique de VLDL en même temps qu'une diminution du catabolisme périphérique par les mécanismes aussi reliés à une réduction des niveaux de LPL (GINSBERG, 1998). Comme en théorie moins de glucides étaient consommés avec la diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés, les concentrations plasmatiques en insuline devaient aussi être moindres sur une période de 24 heures. Une diminution d'insuline pourrait donc diminuer la synthèse hépatique de VLDL. Comme nos résultats ne montrent aucun changement des concentrations plasmatiques de triglycérides, l'hypothèse d'une diminution de la production hépatique des VLDL est dans les circonstances très probable. Cette diminution expliquerait en partie le fait que les concentrations plasmatiques de triglycérides soient demeurées aux mêmes niveaux malgré la diminution de la masse immunoréactive de la LPL, et donc malgré la diminution de leur clairance périphérique. La masse immunoréactive plasmatique de la LPL était en effet significativement abaissée avec la diète faible en glucides et riche en acides gras monoinsaturés. Comme les acides gras sont surtout emmagasinés au tissu adipeux, on peut avancer l'hypothèse que c'est surtout la masse de la LPL provenant du tissu adipeux qui était diminuée avec la diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés dans la présente étude.

Nous n'avons observé aucun changement dans la concentration plasmatique du cholestérol-HDL avec la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles. C'est

d'ailleurs ce à quoi nous nous attendions puisqu'aucune étude à l'exception d'une (LUSCOMBE *et al.*, 1999) n'avait observé de changement. L'activité plasmatique de la CETP est aussi demeurée au même niveau expliquant possiblement cette observation.

Nos résultats ont permis de constater que la diète faible en glucides et riche en acides gras monoinsaturés entraînait une augmentation du cholestérol-HDL. Les études faites jusqu'à maintenant ont montré des résultats contradictoires pour ce paramètre chez les diabétiques de type 2. Une seule étude a montré une diminution du cholestérol-HDL (GERHARD *et al.*, 2004) alors que d'autres n'ont montré aucun changement (CAMPBELL *et al.*, 1994 ; RIVELLESE *et al.*, 1990 ; RODRIGUEZ-VILLAR *et al.*, 2003). Par ailleurs, certaines études ont quant à elles montré une augmentation du cholestérol-HDL (GARG *et al.*, 1988 ; LUSCOMBE *et al.*, 1999 ; PARILLO *et al.*, 1992), ce qui est supporté par notre étude.

On croit que la consommation d'acides gras monoinsaturés pourrait avoir un effet direct sur la synthèse intestinale du cholestérol-HDL. Alternativement, les acides gras monoinsaturés pourraient aussi réduire la clairance métabolique du cholestérol-HDL dépendamment ou indépendamment de la CETP. Si on suit le raisonnement élaboré dans l'introduction de ce mémoire sur les influences de la CETP sur les concentrations plasmatiques du cholestérol-HDL, une augmentation de 52% de l'activité de la CETP plasmatique est impressionnante. En effet, une telle augmentation de la CETP devrait en principe être associée à une diminution du

cholestérol-HDL, et ce n'est pas ce que la présente étude a démontré. Les raisons de ce phénomène ne sont pas claires mais quelques pistes peuvent être avancées.

Premièrement, l'élévation du cholestérol-HDL, surtout si elle est liée aux effets directs des acides gras monoinsaturés sur la synthèse, pourrait entraîner une augmentation de la CETP. Certaines études ont en effet mis en évidence que l'activité de la CETP plasmatique pouvait être influencée passivement et indirectement par un changement des substrats circulants comme les particules HDL. Certains travaux ont par ailleurs permis de montrer une augmentation de l'activité de la CETP chez des sujets normaux suite à l'ingestion de diètes riches en lipides qui induisent, bien sûr, des changements des concentrations plasmatiques de lipoprotéines (CASTRO *et al.*, 1985 ; TALL *et al.*, 1986). On peut donc émettre l'hypothèse que l'augmentation de l'activité de la CETP plasmatique pourrait être secondaire à l'augmentation du cholestérol-HDL.

Deuxièmement, l'augmentation de la CETP pourrait résulter d'un effet direct des acides gras monoinsaturés. Il est cependant encore tôt pour comprendre les mécanismes par lesquels la quantité ou l'activité plasmatique de la CETP pourrait être augmentée par les acides gras monoinsaturés. En effet, on n'a jamais montré *in vitro* que les acides gras monoinsaturés pouvaient stimuler la synthèse de CETP dans l'hépatocyte ou l'adipocyte. Comme nous n'avons mesuré que l'activité plasmatique de la CETP et non sa masse, il est difficile de discuter davantage de ce point.

L'insuline pourrait aussi avoir un effet sur la régulation de la CETP. La détérioration du contrôle glycémique démontrée par l'augmentation de l'hémoglobine glycosylée pourrait diminuer l'effet potentiellement inhibiteur de l'insuline sur l'expression de la CETP. En effet, des données ont montré que l'activité plasmatique de la CETP était diminuée en présence d'hyperinsulinémie (BAGDADE *et al.*, 1993 ; ELCHELBY *et al.*, 1996 ; SUTHERLAND *et al.*, 1994).

Que les acides gras agissent directement ou indirectement sur l'activité plasmatique de la CETP, il n'en demeure pas moins que cette étude pourrait servir à élaborer des hypothèses additionnelles sur la régulation du métabolisme du HDL par ce type d'acides gras.

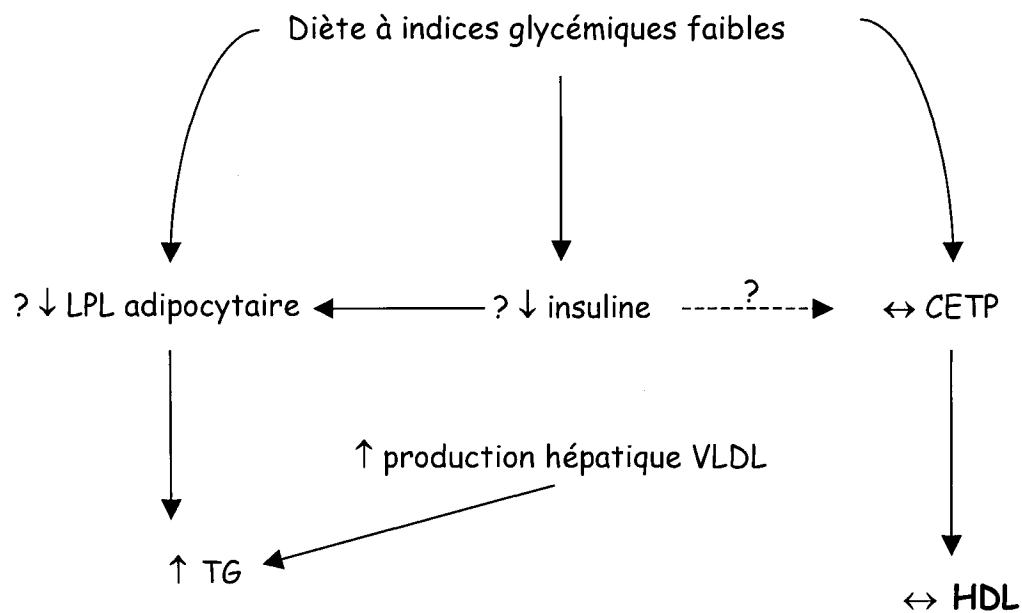
Aucun changement n'a par ailleurs été détecté pour les concentrations plasmatiques de cholestérol total et/ou de cholestérol-LDL avec les diètes étudiées. Comme ce résultat est le même pour les trois groupes, on peut émettre l'hypothèse que les diètes influencent peu ou pas ces paramètres. Il est cependant important de noter que la majorité des sujets étudiés dans notre étude étaient sous une médication hypocholestérolémiante. Des études publiées antérieurement ont montré soit une diminution du cholestérol total (GARG *et al.*, 1988), une augmentation du cholestérol-LDL (RASMUSSEN *et al.*, 1993 ; PARILLO *et al.*, 1996) ou une diminution du cholestérol total et du cholestérol-LDL (GERHARD *et al.*, 2004) avec la diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés. Il est possible que les acides gras monoinsaturés aient eu un effet direct sur le cholestérol-HDL sans affecter les

lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B100 et que la diète riche en glucides à indices glycémiques faibles n'ait eu aucun effet.

RÉCAPITULATIF ET INTÉGRATION DES EFFETS DES DIFFÉRENTES DIÈTES

Les figures 17 et 18 résument les effets des diètes riche en glucides à indices glycémiques bas et faible en glucides mais riche en gras monoinsaturés.

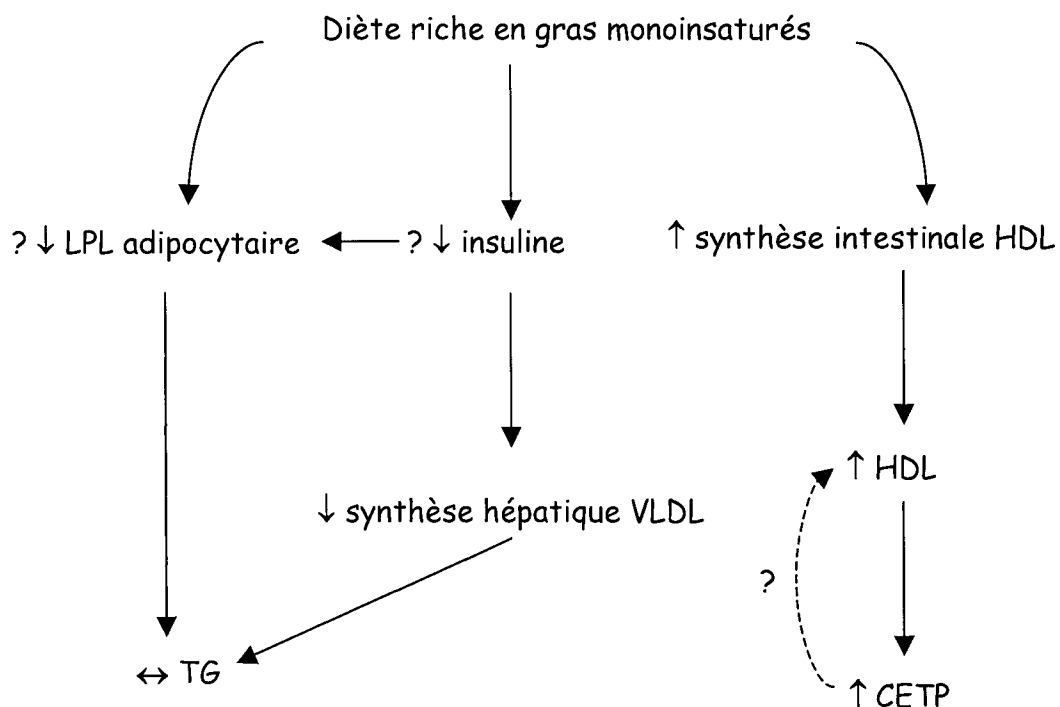
Figure 17. Résumé de l'effet de la diète riche en glucides à indices glycémiques bas



En résumé, la diète riche en glucides à indices glycémiques bas ne modifie pas le contrôle glycémique. Cette diète entraîne une augmentation de la concentration

plasmatique des triglycérides qui peut s'expliquer par une diminution de la masse immunoréactive de la LPL et possiblement une diminution du métabolisme des particules riches en triglycérides.

Figure 18. Résumé de l'effet de la diète riche en acides gras monoinsaturés



En résumé, la diète faible en glucides et riche en gras monoinsaturés ne modifie pas le contrôle glycémique. Elle a cependant augmenté les concentrations plasmatiques du cholestérol-HDL comme l'avaient montré d'autres études antérieurement. Cette diète a augmenté significativement l'activité plasmatique de la CETP et diminué la masse immunoréactive plasmatique de la LPL. Les mécanismes qui mènent à l'augmentation de l'activité de la CETP plasmatique ne sont pas tout à fait clairs.

CORRÉLATION ENTRE LA CETP ET LA LPL

Plusieurs arguments existaient pour évaluer la corrélation entre la LPL et la CETP. D'abord, ces deux protéines sont produites par le tissu adipeux. Elles sont aussi toutes les deux impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines. Ensuite, la protéine de transfert du cholestérol estérifié pourrait potentiellement être régulée par l'insuline (BAGDADE *et al.*, 1993 ; ELCHEBY *et al.*, 1996 ; SUTHERLAND *et al.*, 1994) qui est une hormone bien connue pour influencer la LPL (ONG *et al.*, 1988 ; SEMENKOVICH *et al.*, 1989).

Malheureusement, nos résultats n'ont pas montré de corrélation significative entre ces deux protéines. À notre connaissance, cette corrélation n'a jamais été analysée ou publiée. Différentes raisons pourraient expliquer que nous n'ayons pas observé d'association.

Premièrement, l'hétérogénéité des volontaires de l'étude et leurs différents stades de progression du diabète pourraient expliquer cette absence d'association. Deuxièmement, la taille de notre échantillon pourrait peut-être avoir été trop petit pour détecter une corrélation entre les deux. Troisièmement, nous n'avons pas mesuré l'activité de l'une par rapport à l'autre, ni comparer la masse des deux. Finalement, nous avons mesuré ces deux protéines dans le plasma alors qu'il ne s'agit pas du site où ces deux protéines sont les plus présentes. La mesure dans le tissu adipeux aurait peut-être pu permettre d'observer une corrélation plus substantielle.

FORCES ET LIMITES

Nous discuterons maintenant des forces et limites de cette étude. Les interventions nutritionnelles étaient évidemment plus intensives que lors d'un suivi diététique conventionnel pour le traitement du diabète de type 2. Par contre, il était le même à travers les trois groupes. Comme les repas n'étaient pas cuisinés à l'avance et que les sujets devaient incorporer eux-mêmes les aliments tests dans leur alimentation quotidienne, nous croyons que ce type d'étude reflète mieux ce qui se passe dans la réalité.

Jusqu'à maintenant, les études publiées comparant les effets de la diète conventionnelle à une diète riche en glucides à indices glycémiques faibles ou faible en glucides et riche en acides gras monoinsaturés chez les sujets diabétiques de type 2 ne comptaient que peu de sujets, soit entre six et 55, et duraient entre deux et 12 semaines. Notre étude comptait donc un plus grand nombre de sujets (128 volontaires) et était considérablement plus longue (12 mois). De plus, notre étude était la première à comparer simultanément les effets à long terme de trois diètes différentes.

Le protocole de recherche utilisé était un essai thérapeutique contrôlé et randomisé. Ce type de devis permet en principe de contrôler pour plusieurs facteurs comme l'adhérence à la diète, l'activité physique et le temps.

Le dosage de la LPL et de la CETP était fait à l'aveugle. La technicienne de laboratoire ne pouvait pas influencer les résultats des analyses.

Le nombre de sujets dans l'étude, soit 128 patients, permettait aussi de mieux représenter ce qui se passe chez un groupe relativement hétérogène de sujets. La puissance statistique pour pouvoir détecter les effets des diètes sur les différents paramètres métaboliques était donc plus importante que les études publiées jusqu'à ce jour. Néanmoins, l'écart type était souvent très grand, ce qui nous permet de penser qu'il faut davantage de sujets pour détecter une différence significative entre les groupes.

Notre étude comptait des limites qui auraient pu contribuer à certains de nos résultats discordants. On peut supposer que lorsque les aliments à indices glycémiques bas sont intégrés à des repas mixtes, l'influence est moindre que lorsqu'ils sont consommés seuls. De plus, comme les repas étaient cuisinés à la maison, nous ne pouvions contrôler certains facteurs comme l'adhérence à la diète, l'intolérance à la diète ou même la consommation d'aliments d'autres groupes de diète. Notez que l'adhérence à la diète sera calculée dans les prochains mois.

L'étude discutée ici était une étude ouverte. Elle n'était donc pas à double ou même simple insu, ce qui aurait pu entraîner des limites importantes. Par exemple, les sujets d'un groupe auraient pu être plus motivés ou convaincus par les bienfaits possibles d'une diète ou d'une autre. Bien que nous ayons demandé aux sujets de l'étude de ne

pas changer leurs activités physiques, il est possible qu'il y ait aussi eu des modifications qui auraient pu entraîner des biais.

Des variables confondantes telles que la médication hypocholestérolémiante et ses changements en cours d'étude auraient aussi pu contribuer à des résultats discordants, il avait été clarifié au début de l'étude que ce traitement ne devait pas changer au cours du projet. C'est pourquoi nous n'avons pas présenté la prise de médicaments au cours et à la fin de l'étude. Ce facteur était une faiblesse importante de l'étude et devrait être tenu ligne de compte dans une prochaine étude. Contrairement aux études publiées dans la littérature (HEILBRONN *et al.*, 2002), les sujets prenaient en grande majorité une ou plusieurs médications pouvant affecter le métabolisme des lipoprotéines (hypocholestérolémiants, hormonothérapie de remplacement, médication pour la thyroïde). Ces types de médicaments peuvent donc avoir influencé nos résultats et pourraient en partie expliquer certaines discordances présentes dans notre étude.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le défi d'intégrer des changements nutritionnels dans le traitement multidimensionnel du diabète de type 2 demeure de taille. La présente étude nous a montré que l'impact d'une modification de la composition de la diète semble être relativement minime à long terme.

Les études épidémiologiques sur la population méditerranéenne nous avaient d'ailleurs permis d'observer que les effets nutritionnels ne découlaient pas que de quelques aliments rajoutés à la diète mais bien d'un ensemble d'aliments. La diète optimale pour les diabétiques de type 2 est peut-être justement la combinaison d'une diète contenant beaucoup d'aliments riches en glucides à indices glycémiques faibles et d'une diète contenant une grande variété d'aliments riches en acides gras monoinsaturés.

La présente étude nous a permis d'obtenir des données à plus long terme que les études qui avaient été publiées antérieurement sur les paramètres métaboliques du glucose et du cholestérol du patient diabétique de type 2. Bien que d'autres études seront encore nécessaires avant de conclure sur les effets d'une diète bien précise, la tenue d'études comme celle-ci pourraient modifier ou influencer les recommandations nutritionnelles qui sont basées sur des études à court terme ne comptant que peu de

sujets. Les mesures de LPL et CETP faites dans la présente étude nous ont permis d'explorer des avenues qui avaient été, jusqu'à maintenant, très peu étudiées.

Il reste bien sûr beaucoup à comprendre sur la régulation *in vivo* de la LPL et de la CETP. D'autres études, tant métaboliques que cliniques seront nécessaires pour comprendre l'impact des modifications de ces deux protéines sur métabolisme des lipoprotéines dans le diabète de type 2. Entre autre, l'augmentation de l'activité de la CETP pourrait en fin de course diminuer le cholestérol-HDL et ainsi, augmenter les risques de maladies cardiovasculaires. La diminution de la masse immunoréactive plasmatique de la LPL pourrait diminuer la clairance des triglycérides et aussi mener à d'autres types de problèmes à plus long terme chez les patients avec un diabète de type 2.

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette étude a été rendue possible grâce à la collaboration, l'appui et l'assistance de plusieurs personnes qui ont agi à différents degrés dans ma formation. D'abord, j'aimerais remercier mon directeur de recherche, le Dr Pierre Maheux, pour son soutien tant moral que scientifique qui a permis l'amélioration de mes connaissances et de la qualité de mon travail.

Je tiens à remercier Madame Marie-Eve Papirakis, phlébotomiste et technicienne de laboratoire, pour toute l'aide apportée tant en clinique qu'au laboratoire ainsi que pour sa présence et son amitié.

Je tiens aussi à remercier les membres de l'équipe multidisciplinaire qui ont contribué à la réalisation de l'étude : les endocrinologues Patrice Perron, Jean-Patrice Baillargeon et Marie-France Langlois, les infirmières France Poulin, Carroll-Lynn Thibodeau, Line Larrivée, Caroline Barr et Francine Lapointe, les diététistes Christine Brown, Sonia Landry et Isabelle Martel, et la technicienne de laboratoire Lucie Bouffard. Je remercie aussi le Dr Thomas Wolever de l'Université de Toronto pour sa grande collaboration dans ce projet ainsi que les coordonnatrices des autres centres.

Je veux bien sûr remercier les personnes qui ont participé à l'étude en tant que volontaires.

Un merci particulier à mon compagnon de vie Sébastien pour sa présence, ses encouragements et son support quotidien. Merci à ma famille, mes parents Raymonde et Richard, mes frères Mario, Sylvain et Daniel ainsi que leurs conjointes respectives Edith, Anne et Marie-Hélène, qui m'ont encouragé et appuyé tout au long de ma maîtrise.

Enfin, j'aimerais remercier le Dr André Carpentier et le Dr Rémi Rabasa-Lhoret pour avoir accepté de lire et commenter ce mémoire.

BIBLIOGRAPHIE

Abbey M et PJ Nestel. *Plasma cholesteryl ester transfer protein ctivity is increased when trans-elaidic acid is substituted for oleic acid in diet.* Atherosclerosis 106 : 99-107, 1994.

Agellon LB, Quinet EM, Gillette TG, Drayna D, Brown M, Tall AR. *Organization of the human cholesteryl ester transfer protein gene.* Biochemistry 29 : 1372-1376, 1990.

Albers JJ, Tollefson JH, Chen CH, Steinmetz A. *Isolation and characterization of human plasma lipid transfer proteins.* Arteriosclerosis 4 : 49-58, 1984.

American Diabetes Association. *Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002.* Diabetes Care 26 : 917-932, 2003.

American Diabetes Association. *Nutrition principles for people with diabetes mellitus.* Diabetes Care 19S : S16-S19, 1996

American Dietetic Association. *Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus.* J Am Diet Assoc 94 : 497-506, 1994.

Arai T, Yamashita S, Hirano K, Sakai N, Kotani K, Fujioka S, Nozaki S, Keno Y, Yamane M, Shinohara E et al. *Increased plasma cholesteryl ester transfer protein in obese subjects; a possible mechanism for the reduction of serum HDL cholesterol levels in obesity.* Arterioscler Thromb 14 : 1129–1136, 1994.

Bagdade JD, Ritter MC, Subbaiah PV. *Accelerated cholesteryl ester transfer in plasma of patients with hypercholesterolemia.* J Clin Invest 87 : 1259-1265, 1991.

Bagdade JD, Lane JT, Subbaiah PV, Otto ME, Ritter MC. *Accelerated cholesteryl ester transfer in non-insulin-dependent diabetes mellitus.* Atherosclerosis 104 : 69-77, 1993.

Banting FG et Best CM. *The internal secretion of the pancreas.* J Lab Clin Med 11 : 465-480, 1922.

Barter PJ, Brewer HB, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. *Cholesteryl ester transfer protein : A novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 23 : 160-167, 2003.

Brand-Miller JC, Colagiuri S, Crossman S, Allen A, Roberts DA Truswell AS. *Low-glycemic index foods improve long-term glycemic control in NIDDM.* Diabetes Care 14 : 95-101, 1991.

Brand-Miller JC, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. *Low-glycemic index diets in the management of diabetes : A meta-analysis of randomized controlled trials.* Diabetes Care 26 : 2261-2267, 2003.

Bruce C, Chouinard RJ, Tall AR. *Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport.* Annu Rev Nutr 18 : 297-330, 1998.

Brunzell JD (©2004). «Diagnosis and treatment of dyslipidemia» [dessins]. *ACP Medicine*. New York : Éditions Dale DC et Federmann DD. Sect. 9 : Metabolism. Chap. II. p.1-5.

Campbell LV, Barth R, Gosper J. *Unsatisfactory nutritional parameters in established non-insulin-dependent diabetes mellitus.* Med J Austr 151 : 146-150, 1989.

Campbell LV, Marmot PE, Dyer JA. *The high-monounsaturated fat diet as a practical alternative for NIDDM.* Diabetes Care 17 : 177-182, 1994.

Castro GR, Fielding CJ. *Effects of postprandial lipemia on plasma cholesterol metabolism.* J Clin Invest 75 : 874-82, 1985.

Clark, CM. *How should we respond to the worldwide diabetes epidemic?* Diabetes Care 21 : 475-476, 1998.

Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, Willauer AT, Sugarman ED, Magnus-Aryitey G, Cosgrove PG, Sand TM, Wester RT, Williams JA, Perlman ME, Bamberger MJ. *Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 24 : 490-497, 2004.

Dawson KG, Gomes D, Gerstein H. *The economic cost of diabetes in Canada, 1998.* Diabetes Care 25 : 1303-1307, 2002.

Delahanty LM et Nathan DM. *Research navigating the course of clinical practice in diabetes.* J Am Diet Assoc 104 : 1846-1853, 2004.

De Vries R, Borggreve SE, Dullaart RP. *Role of lipases, lecithin : cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein in abnormal high density lipoprotein metabolism in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus.* Clin Lab 49 : 601-613, 2003.

Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. *Recommandations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus.* Diabetes Nutr Metab 8 : 1-4, 1995.

Dullaart RPF, Riemens SC, Scheek LM, Van Tol A. *Insulin decreases plasma cholesteryl ester transfer but not cholesterol esterification in healthy subjects as well*

as in normotriglyceridaemic patients with type 2 diabetes. Eur J Clin Invest 29 : 663-671, 1999.

Durrington PN, Mackness MI, Bhatnagar D, Julier K, Prais H, Arrol S, Morgan J, Wood GN. *Effects of two different fibric acid derivatives on lipoproteins, cholesteryl ester transfer, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and paraoxonase activity in type Iib hyperlipoproteinaemia.* Atherosclerosis 138 : 217-225, 1998.

Echelbly M, Porokhov B, Pulcini T, Berthezene F, Ponsin G. *Alterations in composition and concentration of lipoproteins and elevated cholesteryl ester transfer in non-insulin-dependent diabetes mellitus (type 2 diabetes).* Atherosclerosis 123 : 93-101, 1996.

Eckel RH, Prasad JE, Kern PA, Marshall S. *Insulin regulation of lipoprotein lipase in cultured isolated rat adipocytes.* Endocrinology 114 : 1665-1671, 1984.

Eckel RH, Goldberg IJ, Steiner L, Yost TJ, Paterniti JR. *Plasma lipolytic activity. Relationship to postheparin lipolytic activity and evidence for metabolic regulation.* Diabetes 37 : 610-615, 1988.

Eckel RH. *Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases.* N Engl J Med 320 : 1060-1068, 1989.

Fielding CJ, Reavien GM, Liu G, Fielding PE. *Increased free cholesterol in plasma low and very low density lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes mellitus : its role in the inhibition of cholesteryl ester transfer*. Proc Natl Acad Sci USA 81 : 2512-2516, 1984.

Fontvieille AM, Rizkalla SW, Penfornis M, Acosta M, Bornet FR, Slama G. *The use of low glycaemic index foods improves metabolic control of diabetic patients over five weeks*. Diabetic Med 9 : 444-450, 1992.

Fortmann SP et Maron DJ (1993). «Disorders of lipid metabolism» [dessin]. *Scientific American Medicine*. Sect. 9 : Metabolism. Chap. II. New York : Éditions Rubenstein E et Federman DD, p. 4.

Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC. *International tables of glycemic index and glycemic load value*. Am J Nutr 76 : 5-56, 2002.

Franz MJ. *Carbohydrate and diabetes : is the source or the amount of more importance?* Curr Diab Rep I : 177-186, 2001.

Franz MJ, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N, Upham P, Bergenstal R, Mazze RS. *Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial*. J Am Diet Assoc 95 : 1009-1017, 1995.

Freeland-Graves JH et Peckham GC (1996). *Foundations of food preparation*. Englewood Cliffs, New Jersey : Éditions Kevin M. Davis, p.49-61. (6^e édition)

Frost G, Wilding J, Beecham J. *Dietary advice based on the glycaemic index improves dietary profile and metabolic control in type 2 diabetic patients*. Diabet Med 11 : 397-401, 1994.

Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 348 : 383-393, 2003.

Garg A, Bonamone A, Grundy SM, Zhang Z, Unger RH. *Comparison of a high-carbohydrate diet with non-insulin-dependant diabetes mellitus*. N Engl J Med 319 : 829-834, 1988.

Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz SK, Brinkley L, Chen YD, Grundy SM, Huet BA, Reaven GM. *Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. JAMA 271 : 1421-1428, 1994.

Garg A. *High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus : a meta-analysis*. Am J Clin Nutr 67S : 577S-582S, 1998.

Genuth S (2004). «Diabetes mellitus» [schéma/dessin]. *ACP Medicine*. New York : Éditions Dale DC et Federmann DD. Sect. 9 : Metabolism. Chap. VI, p. 6-20.

Gerhard GT, Ahmann A, Meeuws K, McMurry MP, Barton-Duell P, Connor WE. *Effects of a low-fat diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr 80 : 668-673, 2004.

Gill GV. *Type 2 diabetes—is it “mild diabetes”?* Pract Diabetes 3 : 280–282, 1986.

Ginsberg HN. *Lipoprotein physiology and its relationship to atherogenesis*. Endocrin Metab Clin 19 : 211-228, 1990.

Ginsberg HN. *Lipoprotein physiology*. Endocrin Metab Clin 27 : 503-518, 1998.

Ginsberg HN. *Very low density lipoprotein metabolism*. Diabetes Metab Rev 3 : 571-589, 1987.

Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, Schwart AV, Kritchevsky S, Newman AB. *Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women*. Diabetes Care 26 : 372-379, 2003.

Gotto AM, Pownall HJ, Haver RJ. *Introduction to the plasma lipoproteins*. Method Enzymol 128 : 3-41, 1986.

Guérin M, Le Goff W, Lassel TS, Van Tol A, Steiner G, Chapman MJ. *Proatherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL₁ and dense LDL in type 2 diabetes : impact of the degree of triglyceridemia*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 21 : 282-288, 2001.

Guyart-Dangremont V, Lagrost L, Gamber P, Lallemant C. *Competitive enzyme-linked immunosorbent assay of the cholesteryl ester transfer protein (CETP)*. Clin Chim Acta 231 : 147-160, 1994.

Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. *The effect of high- and low-glycemic index energy restricted diets on plasma lipid and glucose profiles in type 2 diabetic subjects with varying glycemic control*. J Am Coll Nutr 21 : 120-127, 2002.

Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D, Larivière M, Tremblay AJ, Bergeron J, Lemieux I, Després JP, Gagné G, Couture P. *Relationship between cholesteryl ester transfer protein and LDL heterogeneity in familial hypercholesterolemia*. J Lipid Res 45 : 1077-1083, 2004.

Homma H, Kurachi H, Nishio Y, Takeda T, Yamamoto T, Adachi K, Morishige K, Ohmichi M, Matsuzawa Y, Murata Y. *Estrogen suppresses transcription of lipoprotein lipase gene. Existence of a unique estrogen response element on the lipoprotein lipase promoter.* J Biol Chem 275 : 11404-11411, 2000.

Issa BG, Hanna FW. *Insulin resistance, the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a complex story.* Curr Opin Lipidol 14 : 405-407, 2003.

Järvi AE, Karlström BE, Granfeldt YE, Björck IE, Asp NG, Vessby BO. *Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 22 : 10-18, 1999.

Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. *Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange.* Am J Clin Nutr. 34 : 362-366, 1981.

Jenkins DJ, Wolever TM, Buckley G, Lam KY, Giudici S, Kalmusky J, Jenkins AL, Patten RL, Bird J, Wong GS, Josse RG. *Low-glycemic-index starchy foods in the diabetic diet.* Am J Clin Nutr 48 : 248-254, 1988.

Jenkins DJ, Jenkins A, Wolever T, Vuksan V, Rao V, Thompson L, Josse R. *Low glycemic index : lente carbohydrates and physiological effects of altered food frequency.* Am J Clin Nutr 59S : 706S-709S, 1994.

Jimenez-Cruz A, Bacardi-Gascon M, Turnbull WH, Rosales-Garay P, Severino-Lugo I. *A flexible, low-glycemic index mexican-style diet in overweight and obese subjects with type 2 diabetes improves metabolic parameters during a 6-week treatment period.* Diabetes Care 26 : 1967-1970, 2003.

Jones RJ, Owens D, Brennan C, Collins PB, Johnson AH, Tomkin GH. *Increased esterification of cholesterol and transfer of cholesteryl ester to apo B-containing lipoproteins in Type 2 diabetes: relationship to serum lipoproteins A-I and A-II.* Atherosclerosis 119 : 151-157, 1996.

Kazi D et Farmer JA. *Raising high-density lipoprotein cholesterol : innovative strategies against an old adversary.* Curr Atheroscler Rep 7 : 88-94, 2005.

Kawakami M, Murase T, Ishibashi S, Mori N, Takaku F. *Lipoprotein lipase in mouse peritoneal macrophages: the effects of insulin and dexamethasone.* J Biochem 100 : 1373-1378, 1986.

Kern PA, Martin RA, Carty J, Goldberg IJ, Ong JM. *Identification of lipoprotein lipase immunoreactive protein in pre- and postheparin plasma from normal subjects and patients with type I hyperlipoproteinemia.* J Lipid Res 31 : 17-26, 1990.

Kern PA. *Potential role of TNFalpha and lipoprotein lipase as candidate genes for obesity*. J Nutr 127 : 1917S-1922S, 1997.

Kobayashi J, Saito K, Fukamachi I, Taira K, Takahashi K, Bujo H, Saito Y. *Pre-heparin plasma lipoprotein lipase mass : Its correlation with intra-abdominal visceral fat accumulation*. Horm Metab Res 33 : 412-416, 2001.

Kobayashi J, Maruyama T, Masuda M, Shinomiya M. *Effect of atorvastatin treatment on lipoprotein lipase mass in pre-heparin plasma in Japanese hyperlipidemic subjects*. Clin Chim Acta 314 : 261-264, 2001.

Kobayashi J, Maruyama T, Watanabe M. *Gender differences in the effect of type 2 diabetes on serum lipids, pre-heparin plasma lipoprotein lipase mass and other metabolic parameters in Japanese population*. Diabetes Res Clin Pract 62 : 39-45, 2003.

Komindr S, Ingsriswang S, Lerdvuthisophon N, Boontawee A. *Effect of long-term intake of asian food with different glycemic indices on diabetic control and protein conservation in type 2 diabetic patients*. J Med Assoc Thai 84 : 85-97, 2001.

Kris-Etherton PM. AHA Science Advisory. *Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease*. Circulation 100 : 1253-1258, 1999.

Kris-Etherton PM. *High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations.* Am J Clin Nutr 70 : 1009-1015, 1999.

Kushner RF. *Long-term compliance with a lipid-lowering diet.* Nutr Rev 51 : 16-18, 1993.

Lagrost L. *Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity : review of in vitro and in vivo studies.* Biochim Biophys Acta 1215: 209-236, 1994.

Lerman-Garber I, Ichazo-Cerro S, Zamora-Gonzalez J, Cardoso-Saldana G, Pasadas-Romero C. *Effect of a high-monounsaturated fat diet enriched with avocado in NIDDM patients.* Diabetes Care 17 : 311-315, 1994.

Lottenberg SA, Lottenberg AM, Nunes VS, McPherson R, Quintao EC. *Plasma cholesteryl ester transfer protein concentration, high-density lipoprotein cholesterol esterification and transfer rates to lighter density lipoproteins in the fasting state and after a test meal are similar in type II diabetics and normal controls.* Atherosclerosis 127 : 81-90, 1996.

Lovejoy JC, Most MM, Lefevre M, Greenway FL, Rood JC. *Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance of type 2 diabetes.* Am J Clin Nutr 76 : 1000-1006, 2002,

Ludwig DS. *The glycemic index physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease*. JAMA 287 : 2414-2423, 2002.

Luscombe ND, Noakes M, Clifton PM. *Diets high and low in glycemic index versus high monounsaturated fat diets : effects on glucose and lipid metabolism in NIDDM*. Eur J Clin Nutr 53 : 473-478, 1999.

Maheux P, Azhar S, Kern PA, Chen YD, Reaven GM. *Relationship between insulin-mediated glucose disposal and regulation of plasma and adipose tissue lipoprotein lipase*. Diabetologia 40 : 850-858, 1997.

Mathews KS et Van Holde KE (1996). *Biochemistry* [dessin]. Menlo Park, California : Benjamin/Cummings Publishing Company, p. 625. (2^e édition)

McCarty MF. *An elevation of triglycerides reflecting decreased triglycerides clearance may not be pathogenic : relevance to high-carbohydrate diets*. Med Hypotheses 63 : 1065-1073, 2004.

McPherson R, Mann CJ, Tall AR, Hogue M, Martin L, Milne RW, Marcel YL. *Plasma concentrations of cholesteryl ester transfer protein in hyperlipoproteinemia : relation to cholesteryl ester transfer protein activity and other lipoprotein variables*. Arterioscler Thromb 11 : 797-804, 1991.

Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, Yale JF, Zinman B, Lillie D. *1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada : Canadian Diabetes Association*. CMAJ 159S : S1-S29, 1998.

Mezdour H, Monte G, Fruchart JC. *Transfer of plasma cholesterol and atherosclerosis*. Ann Biol Clin 52 : 95-102, 1994.

Millard WJ et TK Young. *Tracking diabetes : prevalence, incidence and risk factors*. Health Reports, Statistiques Canada 14 : 35-47, 2003.

Miyashita Y, Shirai K, Itoh Y, Sasaki H, Totsuka M, Murano T Watanabe H. *Low lipoprotein lipase mass in preheparin serum of type 2 diabetes mellitus patients and its recovery with insulin therapy*. Diabetes Res Clin Pract 56 : 181-187, 2002.

Nathan DM. *Long-term complications of diabetes mellitus*. N Engl J Med 346 : 802-810, 1993.

Nathan DM. *Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus*. N Eng J Med 347 : 1342-1349, 2002.

Nichols AV, Smith L. *Effect of very low-density lipoproteins on lipid transfer in incubated serum*. J Lipid Research 6 : 206-210, 1965.

Nilsson-Ehle PA, Garfinkel AS, Schotz MC. *Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism*. Ann Rev Biochem 49 : 667-93, 1980.

Niskaden L, Karjalainen J, Siitonen O, Uusitupa M. *Metabolic evolution of type 2 diabetes : a 10-year follow-up from the time of diagnosis*. J Intern Med 236 : 263-270, 1994.

Ohinmaa A, Jacobs P, Simpson S, Johnson JA. *The projection of prevalence and cost of diabetes in Canada : 2000 to 2016*. Can J Diabetes 28 : 116-123, 2004.

Ong JM, Kirchgessner TG, Schotz MC, Kern PA. *Insulin increases the synthetic rate and messenger RNA level of lipoprotein lipase in isolated rat adipocytes*. J Biol Chem 263 : 12933–12938, 1988.

Parillo M, Rivellese AA, Ciardullo AV, Capaldo B, Giacco A, Genovese S, Riccardi G. *A high-monounsaturated-fat / low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients*. Metabolism 41 : 1373-1378, 1992.

Parillo M, Giacco R, Ciardullo AV, Rivellese AA, Riccardi G. *Does a high-carbohydrate diet have different effects in NIDDM patients treated with diet alone or hypoglycemic drugs?* Diabetes Care 19 : 498-500, 1996.

Pastors JG, Warshaw H, Daly Anne, Franz M, Kulkarni K. *The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management*. Diabetes Care 25 : 608-613, 2002.

Pavlovich WD, Waters H, Weller W, Bass E. *Systemic review of literature on the cost-effectiveness of nutrition services*. J Am Diet Assoc 104 : 226-232, 2004.

Pruneta V, Autran D, Ponsin G. *Ex vivo measurement of lipoprotein lipase-dependent very low density lipoprotein (VLDL)-triglyceride hydrolysis in human VLDL: an alternative to the postheparin assay of lipoprotein lipase activity?* J Clin Endocrinol Metab 86 : 797–803, 2001.

Quinet E, Tall A, Ramakrishnan R, Rudel L. *Plasma lipid transfer protein as a determinant of the atherogenicity of monkeys plasma lipoproteins*. J Clin Invest 87 : 1559-1566, 1991.

Rasmussen OW, Thomsen C, Hansen KW, Vesterlund M, Winther E, Hermansen K. *Effects on blood pressure, glucose, and lipid concentrations of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects*. Diabetes Care 16 : 1565-1571, 1993.

Riemens S, Van Tol A, Sluiter W, Dullaart R. *Elevated plasma cholesteryl ester transfer in type 2 diabetes: relationship with apolipoprotein B-containing lipoproteins and phospholipid transfer protein.* Atherosclerosis 140 : 71-79, 1998.

Ritsch A, Kaser S, Volgger B, Abfalter E, Sturm W, Ganzer H, Foger B, Kirchmair R, Ebenbichler C, Patsch JR. *Enhancement of cholesteryl ester transfer in plasma by hormone-replacement therapy.* Metabolism 51 : 599-604, 2002.

Rivellese AA, Giacco R, Genovese S, Patti L, Marotta G, Pacioni D, Anuzzi G, Riccardi G. *Effects of changing amount of carbohydrate in diet on plasma lipoproteins and apolipoproteins in type II diabetic patients.* Diabetes Care 13 : 446-448, 1990.

Rizkalla SW, Taghrid L, Laromiguiere M, Huet D, Boillot J, Rigoir A, Elgrably F, Slama G. *Improved plasma glucose control, whole-body glucose utilization, and lipid profile on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic men.* Diabetes Care 27 : 1866-1872, 2004.

Rodriguez-Villar C, Manzanares JM, Casals E, Pérez-Heras A, Zambon D, Gomis R, Ros E. *High-monounsaturated fat, olive oil-rich diet has effects similar to a high-carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles of patients with type 2 diabetes.* Metabolism 49 : 1511-1517, 2000.

Rodriguez-Villar C, Pérez-Heras A, Mercadé I, Casals E, Ros E. *Comparison of a high-carbohydrate and a high-monounsaturated fat, olive oil-rich diet on the susceptibility of LDL to oxidative modification in subjects with type 2 diabetes.* Diabetic Med 21 : 142-149, 2003.

Santé Canada. *Le diabète au Canada, statistiques nationales et possibilités d'accroître la surveillance, la prévention et la lutte.* Ottawa, 1999. Adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/dic-dac99/index_f.html. (site consulté le 1^{er} février 2005).

Santé Canada. *Le diabète au Canada.* Deuxième édition. Ottawa (Ontario) : Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada; 2002. Adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/dic-dac2/francais/20chap2_f.html. (site consulté le 1^{er} février 2005).

Savage PJ, Saad MF. *Insulin and atherosclerosis: villain, accomplice, or innocent bystander?* Br Heart J 69 : 473-475, 1993.

Seip RL, Moulin P, Cocke T, Tall AR, Kohrt WM, Mankowitz K, Semenkovich CF, Oslund R, Sconfeld G. *Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein.* Arterioscler Thromb 13 : 1359-1367, 1993.

Seltzer HS, Allen W, Herron AL, Brennon MT. *Insulin secretion in response to glycemic stimulus : relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus*. J Clin Invest 46 : 323-334, 1967.

Semenkovich CF, Wims M, Noe L, Etienne J, Chan L. *Insulin regulation of lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes is mediated at posttranscriptional and posttranslational levels*. J Biol Chem 264 : 9030–9038, 1989.

Semenkovich CF, Chen SH, Wims M, Luo CC, Li WH, Chan L. *Lipoprotein lipase and hepatic lipase mRNA tissue specific expression, developmental regulation, and evolution*. J Lipid Res 30 : 423-431, 1989.

Serrat-Serrat J, Ordonez-Llanos J, Serra-Grima R, Gomez-Gerique JA, Pellicer-Thoma E, Payes-Romero A, Gonzalez-Sastre F. *Marathon runners presented lower serum cholesteryl ester transfer activity than sedentary subjects*. Atherosclerosis 101 : 43-49, 1993.

Shirai K, Itoh Y, Sasaki H, Totsuka M, Murano T, Watanabe H, Miyashita Y. *The effect of insulin sensitizer, troglitazone, on lipoprotein lipase mass in preheparin serum*. Diabetes Res Clin Pract 46 : 35-41, 1999.

Simpson SH, Corabian P, Jacobs P, Johnson JA. *The cost of major comorbidity in people with diabetes mellitus*. CMAJ 168 : 1661-1667, 2003.

Smolin LA, Grosvenor MB, Handelsman DJ, Brasel JA. *Diet composition and lipoprotein lipase (EC 3.1.1.34) activity in human obesity*. Br J Nutr 58 : 13-21, 1987.

Sparks DL, Frohlich JJ, Lacko AG, Pritchard PH. *Relationship between cholesteryl ester transfer activity and high density lipoprotein composition in hyperlipidemic patients*. Atherosclerosis 77 : 183-191, 1989.

Sparks DL, Frohlich JJ, Lacko AG, Pritchard PH. *Lipid transfer proteins, hypertriglyceridemia, and reduced high-density lipoprotein cholesterol*. Am Heart J 122 : 601-607, 1991.

Spooner PM, Chernick SS, Garrison MM, Scow RO. *Development of lipoprotein lipase activity and accumulation of triacylglycerol in differentiating 3T3-L1 adipocytes. Effects of prostaglandin F₂, 1-methyl-3-isobutylxanthine, prolactin, and insulin*. J Biol Chem 254 : 1305-1311, 1979.

Stein O et Stein Y. *Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis*. Atherosclerosis 178 : 217-230, 2005.

Stevenson CG. *Cholesterol ester transfer protein: a molecule with three faces?* Crit Rev Clin Lab Sci 35 : 517-546, 1998.

Sutherland WH, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Pratt H, Tillman HC. *Plasma cholesteryl ester transfer in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Clin Chim Acta 231 : 29-38, 1994.

Tall AR, Sammett D, Granot E. *Mechanisms of enhanced cholesteryl ester transfer from high density lipoproteins to apolipoprotein B-containing lipoproteins during alimentary lipemia*. J Clin Invest 77 : 1163-1172, 1986.

Tall AR, Granot E, Tabas I, Williams KJ, Brocia R, Hesler C, Denke M. *Accelerated transfer of cholesteryl esters in dyslipidemic plasma*. J Clin Invest 79 : 1217-1225, 1987.

Tall AR. *Plasma cholesteryl ester transfer protein*. J Lipid Res 34 : 1255-1274, 1993.

Tall AR. *Plasma lipid transfer proteins*. Annu Rev Biochem 64 : 235-257, 1995.

Totsuka M, Miyashita Y, Ito Y, Watanabe H, Murano T, Shirai K. *Enhancement of preheparin serum lipoprotein lipase mass by bezafibrate administration*. Atherosclerosis 153 : 175-179, 2000.

UKPDS Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 352 : 837-853, 1998.

Van Venrooij FV, Stolk RP, Banga JD, Sijmonsma TP, Van Tol A, Erkelens DW, Dallinga-Thie GM. *Common cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and effect of atorvastatin therapy in type 2 diabetes*. Diabetes Care 26 : 1216-1223, 2003.

Vilella E, Joven J, Fernandez M, Vilaro S, Brunzell JD, Olivecrona T, Bengtsson-Olivecrona G. *Lipoprotein lipase in human plasma is mainly inactive and associated with cholesterol-rich lipoproteins*. J Lipid Res 34 : 1555-1564, 1993.

West KM. *Diet therapy of diabetes : an analysis of failure*. Ann Intern Med 79 : 425-434, 1973.

Wierzbicki AS. *Lipid-altering agents : the future*. Int J Clin Pract 58 : 1063-1072, 2004.

Williams R et Airey M. *Epidemiology and public health consequences of diabetes*. Curr Med Res Opin 18S : S1-S12, 2002.

Wolever TM, Gougeon R, Freeze C, Field C, Thongthai K. *For the clinical practice guidelines expert committee, CDA : nutrition therapy*. Can J Diabetes 27S : S27-S31, 2003.

Wolever TM, Jenkins DJ, Vuksan V, Jenkins AL, Wong GS, Josse RG. *Beneficial effect of low-glycemic index diet in overweight NIDDM subjects*. Diabetes Care 15 : 562-564, 1992.

Wolever TM, Jenkins DJ, Vuksan V, Jenkins AL, Buckley GC, Wong GS, Josse RG. *Beneficial effect of a low glyceamic index diet in type 2 diabetes*. Diabetic Med 9 : 451-458, 1992.

Yen FT, Deckelbaum RJ, Mann CJ, Marcel YL, Milne RW, Tall AR. *Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity by monoclonal antibody. Effects on cholesteryl ester formation and neutral lipid mass transfer in human plasma*. J Clin Invest 83 : 2018-2024, 1989.

Zechner R, Dieplinger H, Steyrer E, Groener J, Calvert D, Kostner GM. *In vitro formation of HDL-2 from HDL-3 and triacylglycerol-rich lipoproteins by the action of lecithin:cholesterol acyltransferase and cholesterol ester transfer protein*. Biochim Biophys Acta 918 : 27-35, 1987.

Zhang Z, Yashimata S, Hirano KI, Nakawa-Toyama Y, Matsuyama A, Nishida M et al. *Expression of cholesteryl ester transfer protein in human atherosclerotic lesions and its implication in reverse cholesterol transport*. Atherosclerosis 159 : 67-75, 2001.